

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001151

International filing date: 27 January 2005 (27.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2004-024923  
Filing date: 30 January 2004 (30.01.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 31 March 2005 (31.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

04. 2. 2005

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 4 年   1 月 3 0 日  
Date of Application:

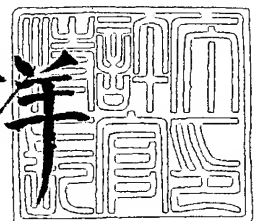
出 願 番 号            特 願 2 0 0 4 - 0 2 4 9 2 3  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 4 - 0 2 4 9 2 3 ]

出      願      人            独 立 行 政 法 人 産 業 技 術 総 合 研 究 所  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   3 月 1 7 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川 洋





【書類名】 特許願  
【整理番号】 J103624507  
【提出日】 平成16年 1月30日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【国際特許分類】 A61B 10/00  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県尼崎市若王寺3丁目11番46号 独立行政法人産業技術  
                                総合研究所 関西センター尼崎事業所内  
    【氏名】 三宅 正人  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県尼崎市若王寺3丁目11番46号 独立行政法人産業技術  
                                総合研究所 関西センター尼崎事業所内  
    【氏名】 吉川 智啓  
【発明者】  
    【住所又は居所】 兵庫県尼崎市若王寺3丁目11番46号 独立行政法人産業技術  
                                総合研究所 関西センター尼崎事業所内  
    【氏名】 三宅 淳  
【特許出願人】  
    【識別番号】 301021533  
    【氏名又は名称】 独立行政法人産業技術総合研究所  
【代理人】  
    【識別番号】 100078282  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 山本 秀策  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100062409  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 安村 高明  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100113413  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 森下 夏樹  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 図面 1  
    【物件名】 要約書 1

**【書類名】特許請求の範囲****【請求項 1】**

少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法であって:

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、
  - (B) 該指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、
  - (C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、
- を包含する、方法。

**【請求項 2】**

前記系は、生物学的系である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記系は、生物体、臓器、組織、細胞群、細胞および細胞内器官からなる群より選択される、生物の部分である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記系は、細胞である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

前記系は、社会科学的組織である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 6】**

前記系は、経済学的系である、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

前記指標は、自然科学的指標、技術的指標、社会科学的指標および人文科学的指標からなる群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

前記指標は、分化状態、外来因子に対する応答、細胞周期、増殖状態、アポトーシス状態、環境変化に対する応答および加齢状態からなる群より選択される少なくとも 1 つの状態に関するものである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 9】**

前記指標は、遺伝子発現レベル、遺伝子転写レベル、遺伝子の翻訳後修飾レベル、細胞内に存在する化学物質レベル、細胞内イオンレベル、細胞サイズ、生化学的プロセスレベルおよび生物物理学的プロセスレベルからなる群より選択される少なくとも 1 つの指標を含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 10】**

前記指標は、遺伝子発現レベルおよび遺伝子転写レベルからなる群より選択される少なくとも 1 つの指標を含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 11】**

前記指標は、遺伝子転写レベルを含む、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 12】**

前記特徴的挙動は、前記時系列データと所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；該時系列データの 1 階微分値と所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；該時系列データの 2 階微分値と所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；該時系列データの符号の変化；該時系列データの 1 階微分値の符号の変化；該時系列データの 2 階微分値の符号の変化；該時系列データと、他の指標の時系列データとの一致；該時系列データの 1 階微分値と、他の指標の時系列データの 1 階微分値との一致；該時系列データの 2 階微分値と、他の指標の時系列データの 2 階微分値との一致；該時系列データと、他の指標の時系列データとの符号の一致；該時系列データの 1 階微分値と、他の指標の時系列データの 1 階微分値との符号の一致；該時系列データの 2 階微分値と、他の指標の時系列データの 2 階微分値との符号の一致；該時系列データと、該指標の別の時系列データとの一致；該時系列データの 1 階微分値と、該指標の別の時系列データの 1 階微分値との一致；および該時系列データの 2 階

微分値と、該指標の別の時系列データの2階微分値との一致からなる群より選択される少なくとも1つを含む、請求項1に記載の方法。

【請求項13】

前記特徴的挙動は、前記時系列データの1階微分値の符号の変化である、請求項1に記載の方法。

【請求項14】

前記時系列データは、連続データまたは不連続データである、請求項1に記載の方法。

【請求項15】

前記時系列データは、相対時間または絶対時間で記述される、請求項1に記載の方法。

【請求項16】

前記時系列データは、観測開始時点を基準(0)として表される、請求項1に記載の方法。

【請求項17】

前記時系列データは、相対レベルまたは絶対レベルで表現される、請求項1に記載の方法。

【請求項18】

前記時系列データは、遺伝子発現レベルのデータであり、該遺伝子発現レベルは、蛍光タンパク質の発現レベルである、請求項1に記載の方法。

【請求項19】

前記時系列データは、正規化されたデータである、請求項1に記載の方法。

【請求項20】

前記イベントタイミングは、時点または時幅で表現される、請求項1に記載の方法。

【請求項21】

前記イベントタイミングは、12時間以内の時点のずれまたは時幅にある、請求項1に記載の方法。

【請求項22】

前記イベントタイミングは、1時間以内の時点のずれまたは時幅にある、請求項1に記載の方法。

【請求項23】

前記時系列データを数学処理する工程をさらに包含する、請求項1に記載の方法。

【請求項24】

前記数学処理は、正規化、一次微分、二次微分、三次微分、線形近似、非線形近似、移動平均、ノイズフィルター、フーリエ変換、高速フーリエ変換および主成分分析からなる群より選択される、請求項23に記載の方法。

【請求項25】

前記イベントタイミングは、時系列データの生データに基づいて求められる、請求項1に記載の方法。

【請求項26】

前記イベントタイミングは、時系列データの一次微分に基づいて求められる、請求項1に記載の方法。

【請求項27】

前記イベントタイミングは、時系列データの二次微分に基づいて求められる、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

前記イベントタイミングは、複数の時系列データにおける単位時間ごとの増減の一致に基づいて求められる、請求項1に記載の方法。

【請求項29】

前記単位時間は、各々同一または異なる長さである、請求項28に記載の方法。

【請求項30】

前記イベントタイミングは、前記指標の増加、減少または不変によって表される、請求項

1 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記イベントタイミングは、(時間  $t$  , 前記指標の増減 (+、- または 0) ) という表現法によって表される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記時間  $t$  は、時点または時幅で示される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記イベントディスクリプタは、時点順にイベントタイミングに関する文字を並べることで記述される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記イベントディスクリプタは、時点順に、イベントタイミングに関する記述が核酸 1 文字表記である A、T、G または C を用いて記述される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記指標の増加または減少は、一階微分値の符号が変化する点、二階微分値の符号が変化する点、生データの値が実験系において有意に変化したと認識できる場合を指標とすることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記指標の増加または減少は、正規化した前記時系列データにおいて、一階微分値の符号が変化する点、二階微分値の符号が変化する点、生データの値が実験系において有意に変化したと認識できる場合を指標とすることを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記指標として少なくとも 2 種類の指標を用い、前記イベントタイミングとして、少なくとも 1 点において、該指標の増減が増加または減少の挙動が少なくとも 2 種類の指標において一致するものが選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記特徴的挙動として、1 階微分値の符号変化および 2 階微分値の符号変化を用い、前記イベントディスクリプタとして、1 階微分値の符号変化に対応する第 1 文字および 2 階微分値の符号変化に対応する第 2 文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記特徴的挙動として、1 階微分値の符号変化および 2 階微分値の符号変化を用い、前記イベントディスクリプタとして、1 階微分値の符号変化に対応する第 1 文字および 2 階微分値の符号変化に対応する第 2 文字ならびに符号変化のない時間について他の文字に対応する第 3 文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記特徴的挙動として、生データの符号変化を用い、前記イベントディスクリプタとして、生データの増加に対応する第 1 文字および生データの減少に対応する第 2 文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記特徴的挙動として、生データの符号変化を用い、前記イベントディスクリプタとして、生データの増加に対応する第 1 文字および生データの減少に対応する第 2 文字ならびに増減のない時間について他の文字に対応する第 3 文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とする、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記イベントディスクリプタは、電波、磁波、音、光、色、画像、数字および文字からなる群より選択される表記により記述される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記イベントディスクリプタは、文字で表記される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記イベントディスクリプタを、記録媒体に記録する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 45】

少なくとも 1つの系を、該系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法であって、

(A) 少なくとも 1つの系由来の少なくとも 1つの指標の時系列データを得る工程と、

(B) 該指標に関し、少なくとも 1つの特徴的挙動を提供する工程と、

(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

(D) 少なくとも 1つの該イベントディスクリプタを解析する工程と、  
を包含する、方法。

【請求項 46】

前記解析は、アルゴリズムを使用する、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

前記アルゴリズムは、自己組織化マップ、クラスター分析、遺伝的アルゴリズム、アライメント解析、自然言語処理における構文解析からなる群より選択されるアルゴリズムを含む、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 48】

前記アルゴリズムは、遺伝的アルゴリズムを含む、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 49】

前記系は、生物学的系である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 50】

前記系は、細胞である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 51】

系における第 1 の指標と第 2 の指標との関係を分析する方法であって：

(A) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 1 の指標に関する第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 2 の指標に関する第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；および

(C) 該工程(A)および(B)において得られた第 1 および第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、方法。

【請求項 52】

前記工程(C)における比較が、前記第 1 および第 2 のイベントディスクリプタにおいて、挙動が一致する一致イベントタイミングの生成によって行われる、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

第 1 の系由来の指標と第 2 の系由来の指標との関係を分析する方法であって：

(A) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 1 の指標に関する第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 2 の指標に関する第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；および

(C) 該工程(A)および(B)において得られた第 1 および第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、方法。

【請求項 54】

ある系由来の第 1 の時点の指標と第 2 の時点の指標との関係を分析する方法であって：

(A) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 1 の時点における、第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 2 の時点における、第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；  
(C) 該工程 (A) および (B) において得られた第 1 および第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、  
を包含する、方法。

【請求項 5 5】

第 1 の特徴的挙動および第 2 の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標を分析する方法であって：

(A) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 1 の特徴的挙動を用いて得られる、第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；  
(B) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 2 の特徴的挙動を用いて得られる、第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；  
(C) 該工程 (A) および (B) において得られた第 1 のイベントディスクリプタおよび第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、  
を包含する、方法。

【請求項 5 6】

前記比較において、前記第 1 のイベントディスクリプタのイベントタイミングと、前記第 2 のイベントディスクリプタのイベントタイミングとにおいて、時点が一致するイベントタイミングを抽出する工程を包含する、請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

系に関するディスクリプタを作成するシステムであって、

i) 系に関する少なくとも 1 つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、  
i i) 該モニター手段から得られた信号から該系の時系列データを生成し、該時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段と  
を備えるシステムであって、  
該ディスクリプタ生成手段は、  
(A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得、  
(B) 該指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供し、そして  
(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する、  
システム。

【請求項 5 8】

前記系は細胞であり、前記システムは、該細胞に対して一定の環境を保つことができる支持体をさらに備える、請求項 5 7 に記載のシステム。

【請求項 5 9】

前記モニター手段は、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、レーザー光源を用いた読取装置、表面プラズモン共鳴 (S P R) イメージング、電気信号、化学的または生化学的マーカーのいずれかあるいは複数種を用いる手段に起因する信号の読取装置、C C D カメラ、オートラジオグラフィー、M R I およびセンサーからなる群より選択される、請求項 5 7 に記載のシステム。

【請求項 6 0】

前記モニター手段は、信号を出力する手段を備える、請求項 5 7 に記載のシステム。

【請求項 6 1】

前記ディスクリプタ生成手段は、前記時系列データを生成する手段と、前記計算処理を行って前記ディスクリプタを生成する手段とを別々に備える、請求項 5 7 に記載のシステム。

【請求項 6 2】

前記ディスクリプタ生成手段は、前記 (A) ~ (C) の工程を実行することを命令するプログラムが実装されたコンピュータを含む、請求項 5 7 に記載のシステム。

【請求項 6 3】

前記ディスクリプタを表示する表示手段をさらに備える、請求項 57 に記載のシステム。

【請求項 64】

前記表示手段は、電波、磁波、音、光、色、画像、数字および文字からなる群より選択されるを表示する機能を有する、請求項 63 に記載のシステム。

【請求項 65】

前記表示手段は、文字表示機能を有する、請求項 63 に記載のシステム。

【請求項 66】

前記イベントディスクリプタを記録媒体に記録するための記録手段をさらに備える、請求項 57 に記載のシステム。

【請求項 67】

系を記述するためのイベントディスクリプタであって、少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして含む、イベントディスクリプタ。

【請求項 68】

請求項 1 に記載の方法によって生成される、イベントディスクリプタ。

【請求項 69】

系に関するディスクリプタを用いて該系を分析するシステムであって、

- i) 系に関する少なくとも 1 つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、
    - i i) 該モニター手段から得られた信号から該系の時系列データを生成し、該時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段と
    - i i i) 該ディスクリプタ生成手段を分析する分析手段と
- を備えるシステムであって、  
該ディスクリプタ生成手段は、  
(A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得、  
(B) 該指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供し、そして  
(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する、  
を備える、  
システム。

【請求項 70】

該分析手段は、少なくとも 1 つのイベントディスクリプタをアルゴリズム解析する機能を有する、請求項 69 に記載のシステム。

【請求項 71】

少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析する方法であって、

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを取得する工程と、
  - (B) 該指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、
  - (C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、
  - (D) 該シーケンスを解析する工程と、
- を包含する、方法。

【請求項 72】

前記シーケンスの解析は、遺伝的アルゴリズムを用いる、請求項 71 に記載の方法。

【請求項 73】

少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析するシステムであって、

- i) 系に関する少なくとも 1 つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、
  - i i) 該モニター手段から得られた信号から該系の時系列データを生成し、該時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段と

i i i) 該シーケンスを解析する手段と、  
を備えるシステムであって、

該ディスクリプタ生成手段は、

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得、
- (B) 該指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供し、そして
- (C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する、システム。

【請求項 7 4】

前記シーケンスの解析は、遺伝的アルゴリズムを用いる、請求項 7 3 に記載のシステム。

【請求項 7 5】

少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、該方法は：

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、
- (B) 該指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、
- (C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

を包含する、  
プログラム。

【請求項 7 6】

少なくとも 1 つの系を、該系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、該方法は、  
であって、

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、
- (B) 該指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、
- (C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、
- (D) 少なくとも 1 つの該イベントディスクリプタを解析する工程と、

を包含する、  
プログラム。

【請求項 7 7】

系における第 1 の指標と第 2 の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、該方法は、

- (A) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 1 の指標に関する第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；
- (B) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 2 の指標に関する第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；および
- (C) 該工程 (A) および (B) において得られた第 1 および第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
プログラム。

【請求項 7 8】

第 1 の系由来の指標と第 2 の系由来の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、該方法は、

- (A) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 1 の指標に関する第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；
- (B) 請求項 1 に記載の方法を用いて、第 2 の指標に関する第 2 のイベントディスクリプタ



を生成する工程；および

(C) 該工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
プログラム。

【請求項79】

第1の特徴的挙動および第2の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、該方法は、

(A) 請求項1に記載の方法を用いて、第1の特徴的挙動を用いて得られる、第1のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 請求項1に記載の方法を用いて、第2の特徴的挙動を用いて得られる、第2のイベントディスクリプタを生成する工程；

(C) 該工程(A)および(B)において得られた第1のイベントディスクリプタおよび第2のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
プログラム。

【請求項80】

少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、該方法は、

(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、

(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、

(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、

(D) 該シーケンスを解析する工程

を包含する、  
プログラム。

【請求項81】

少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、該方法は：

(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、

(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、

(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

を包含する、  
記録媒体。

【請求項82】

少なくとも1つの系を、該系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、該方法は、

(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、

(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、

(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

(D) 少なくとも1つの該イベントディスクリプタを解析する工程と、  
を包含する、

記録媒体。

【請求項83】

系における第1の指標と第2の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、該方法は、

- (A) 請求項1に記載の方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；
  - (B) 請求項1に記載の方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および
  - (C) 該工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、
- を包含する、  
記録媒体。

【請求項84】

第1の系由来の指標と第2の系由来の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、該方法は、

- (A) 請求項1に記載の方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；
  - (B) 請求項1に記載の方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および
  - (C) 該工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、
- を包含する、  
記録媒体。

【請求項85】

第1の特徴的挙動および第2の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、該方法は、

- (A) 請求項1に記載の方法を用いて、第1の特徴的挙動を用いて得られる、第1のイベントディスクリプタを生成する工程；
  - (B) 請求項1に記載の方法を用いて、第2の特徴的挙動を用いて得られる、第2のイベントディスクリプタを生成する工程；
  - (C) 該工程(A)および(B)において得られた第1のイベントディスクリプタおよび第2のイベントディスクリプタを比較する工程、
- を包含する、  
記録媒体。

【請求項86】

少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、該方法は、

- (A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、
  - (B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、
  - (C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、
  - (D) 該シーケンスを解析する工程
- を包含する、  
記録媒体。

【書類名】明細書

【発明の名称】イベントシークエンサー

【技術分野】

【0001】

本発明は、系（例えば、細胞、生物などのような生物学的系、会社組織のような社会科学的系、あるいは株式市況などのような経済的系）に関するイベント（事象）を記述するためのディスクリプタおよびその生成方法、それを利用したシステム、分析方法、プログラムなどに関する。

【背景技術】

【0002】

以下の記載内容には、本発明の理解に有用と思われる情報が含まれている。ここに提供されている情報がいずれも本発明に対する従来技術であると認めるものでもなければ、明示的または暗黙的に参照した出版物がいずれも本発明に対する従来技術であると認めるものでもない。

【0003】

系（例えば、生物学的系、経済学的系、社会科学的系）の記述は、連続的、時系列または擬似連続のデータを用いて関数として行われており、それらを利用した分析には、その関数を単純に数学的に処理するなど単純な算術を用いた解析を行うことが通常行われる。

【0004】

しかし、系は、一般に複雑であり、その記述として意味ある記述のみを抽出することは困難であり、無意味な記述も含めた全体を解析することがおこなわれているのが現状である。

【0005】

例えば、系の代表例として生物がある。生物を研究対象とする生物学、特に現代生物学の原理は、現在、分子生物学を基本とする遺伝情報の解析に主眼が置かれている。生命現象を観察するための最小単位は、通常、細胞である。細胞内では、遺伝子情報を司るゲノムなどに組み込まれている情報に基づく事象（本明細書では、主としてイベントという）が種々生じており、それら事象の総体として細胞が「生きている」ということになる。細胞イベントのどのサブセットが特定の時期に特定の細胞中で発現されるかというパターンによって、表現型が規定され、そして最終的に細胞および組織のタイプおよび状態が規定される。

【0006】

遺伝的にもっとも単純な生物であるウイルスは、通常10～50個程度の遺伝子を有しており、増殖するために他の生物の細胞によって供給される成分を必要とし、実質的に細胞イベントと呼ばれるイベントが種々発生する。

【0007】

細胞単位で生息することができる、遺伝的に最も複雑さの少ない独立した生活を営む生物（すなわち、生物が生き残りかつ増殖するのに必要なすべての情報をコードするゲノムを有している生物）（例えば、*Mycoplasma genitalium*）は、約400個余りの遺伝子を有し、それに応じてその階乗以上の組み合わせのイベントが発生し得る。

【0008】

さらに複雑な多細胞生物（例えば、マウスまたはヒト）には、それぞれ1個以上の異なる発現産物をコードする数万（例えば、ヒトでは3万以上といわれる）の遺伝子で構成されていると考えられるゲノムが含まれており、それに応じてイベントの種類は膨大となる。

【0009】

しかし、これまでの生物学の研究では、個々の遺伝子の発現などを別々に観察し、記述するということが行われているのみであり、それらの総体としての研究がなされているとはいえない。また、遺伝子に直接関連するイベントのみを観察していたのでは、遺伝子と

は関係しない細胞イベントを観察したことにならず、したがって、細胞総体を観察しているとはいえない。また、従来の方法では、細胞イベントを相対的に比較して分析するには適していない。

#### 【0010】

さらに、時系列的なデータを漫然と処理するのみでは、意味あるデータと意味のないデータを一緒に処理することになり、ある状態に関する指標について、意味のある解析を効率よく行うことが困難である。

#### 【0011】

ところで、Rosetta Inpharmaticsは、種々の特許出願において、細胞の情報をプロファイルとして提供することを提案している（特許文献1～11）。しかし、このようなプロファイルは、いずれも、環境の異なる別々の細胞からの情報を連続情報としてではなく、別個の情報の集合として処理しており、真の意味で、同一条件で、一個の（同じ）細胞に注目した情報解析を行っていない。また、このような出願では、ばらばらに集めた時系列データを漫然と分析しており、意味のある解析を効率よく行うことはできない。さらに、このような技術では、ある変化の前後の特定の各一時点のみに注目して解析がなされており、ある一点（遺伝子）がとる時間的变化のプロセスを解析するものではない。

#### 【0012】

系の状態を記述するプロファイルまたはプロファイリングについては、近年の技術の進歩により、例えば、細胞の構成要素を正確に測定すること、それゆえにプロファイルを導出することが可能になってきている（例えば、非特許文献1～3；特許文献13）。ゲノム全体が知られている生物では、その細胞内の全遺伝子の転写産物を分析することが可能である。ゲノムの情報が増えつつあるヒトのような他の生物の場合には、細胞内の多数の遺伝子を同時にモニタリングすることが可能である。

#### 【0013】

アレイ技術の進展により、薬物探索の分野などでもアレイが使用されている（例えば、非特許文献4～5）。プロファイルを用いた解析（例えば、特許文献14を参照）およびプロファイルのクラスター化は、細胞の状態の詳細な解析、移植、薬物の分子標的ならびに薬物候補および／または薬物の関連機能、効力および毒性に関する情報を与える。このような比較は理想的な薬物活性または疾病状態を表す共通のプロファイルを誘導するためにも使用できる。さらに、プロファイルの比較は、患者の疾病を初期段階で検出するのに役立ち、病気があると診断された患者のための改善された臨床結果の予測を提供することができる。

#### 【0014】

しかし、時系列データについて、意味のある解析を効率よくするための手段を提供した例はいまだなく、上述の技術では、ヘテロな細胞集団の平均値としてデータが提示され、しかも時系列データについて特に意味のある解析ができるということもないことから、そのようなデータに基づく種々の解析および評価は、正確性に欠けるといふ欠点が存在する。従って、系の状態を効率よく意味のある形で解析することができるようにする技術への需要は高まるばかりである

【特許文献1】特表2003-505038号

【特許文献2】特表2003-505022号

【特許文献3】特表2002-533701号

【特許文献4】特表2002-533700号

【特許文献5】特表2002-533699号

【特許文献6】特表2002-528095号

【特許文献7】特表2002-526757号

【特許文献8】特表2002-518021号

【特許文献9】特表2002-518003号

【特許文献10】特表2002-514804号

【特許文献 1 1】特表 2002-514773 号

【特許文献 1 2】特表 2002-514437 号

【特許文献 1 3】米国特許第 5,569,588 号

【特許文献 1 4】米国特許第 5,777,888 号

【非特許文献 1】Schena ら, 1995, Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray, Science 270:467-470

【非特許文献 2】Lockhart ら, 1996, Expression monitoring by hybridization to high-density oligonucleotide arrays, Nature Biotechnology 14:1675-1680

【非特許文献 3】Blanchard ら, 1996, Sequence to array: Probing the genome's secrets, Nature Biotechnology 14:1649

【非特許文献 4】Marton ら, 1998, Drug target validation and identification of secondary drug target effects using Microarrays, Nat Med. 1998 Nov;4(11):1293-301

【非特許文献 5】Gray ら, 1998, Exploiting chemical libraries, structure, and genomics in the search for kinase inhibitors, Science 281:533-538

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明は、系の状態を特定の指標を用いて効率よく意味のある分析をするためのツールを提供することを課題とする。特に、本発明は、系に関する特徴的事象をイベントとして記述するための技術を提供することをイベントをアルゴリズム分析などを使用して解析できるように記述する手段を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0016】

上記課題は、ある系由来の指標の時系列データについて、ある特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出し、これを用いて系の状態を記述するイベントディスクリプタを生成することによって、解決された。

【0017】

生物学的系については、例えば、細胞について、細胞を支持体上に固定して、細胞に関する指標を経時的にモニターして該細胞の時系列データを生成すること、および細胞に関する指標のイベントタイミングを生成しそれにより細胞の状態を記述することによって、細胞の種々の変化を効率よく記述し分析することができることを発見したことによって解決された。

【0018】

このような手法を用いることによって、種々の系における種々の指標について複合的な分析を簡便に行い、相互関係を容易に見出せることができるようになった。例えば、多数の遺伝子について、その相互関係を網羅的に記述できるようになった。

【0019】

従って、本発明は、以下を提供する。

(1) 少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法であって:

(A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、

(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、

(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

を包含する、方法。

(2) 上記系は、生物学的系である、項目 1 に記載の方法。

(3) 上記系は、生物体、臓器、組織、細胞群、細胞および細胞内器官からなる群より選択される、生物の部分である、項目 1 に記載の方法。

(4) 上記系は、細胞である、項目 1 に記載の方法。

- (5) 上記系は、社会科学的組織である、項目 1 に記載の方法。
- (6) 上記系は、経済学的系である、項目 1 に記載の方法。
- (7) 上記指標は、自然科学的指標、技術的指標、社会科学的指標および人文科学的指標からなる群より選択される、項目 1 に記載の方法。
- (8) 上記指標は、分化状態、外来因子に対する応答、細胞周期、増殖状態、アポトーシス状態、環境変化に対する応答および加齢状態からなる群より選択される少なくとも 1 つの状態に関するものである、項目 1 に記載の方法。
- (9) 上記指標は、遺伝子発現レベル、遺伝子転写レベル、遺伝子の翻訳後修飾レベル、細胞内に存在する化学物質レベル、細胞内イオンレベル、細胞サイズ、生化学的プロセスレベルおよび生物物理学的プロセスレベルからなる群より選択される少なくとも 1 つの指標を含む、項目 1 に記載の方法。
- (10) 上記指標は、遺伝子発現レベルおよび遺伝子転写レベルからなる群より選択される少なくとも 1 つの指標を含む、項目 1 に記載の方法。
- (11) 上記指標は、遺伝子転写レベルを含む、項目 1 に記載の方法。
- (12) 上記特徴的挙動は、上記時系列データと所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；上記時系列データの 1 階微分値と所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；上記時系列データの 2 階微分値と所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；上記時系列データの符号の変化；上記時系列データの 1 階微分値の符号の変化；上記時系列データの 2 階微分値の符号の変化；上記時系列データと、他の指標の時系列データとの一致；上記時系列データの 1 階微分値と、他の指標の時系列データの 1 階微分値との一致；上記時系列データの 2 階微分値と、他の指標の時系列データの 2 階微分値との一致；上記時系列データと、他の指標の時系列データとの符号の一致；上記時系列データの 1 階微分値と、他の指標の時系列データの 1 階微分値との符号の一致；上記時系列データの 2 階微分値と、他の指標の時系列データの 2 階微分値との符号の一致；上記時系列データと、上記指標の別の時系列データとの一致；上記時系列データの 1 階微分値と、上記指標の別の時系列データの 1 階微分値との一致；および上記時系列データの 2 階微分値と、上記指標の別の時系列データの 2 階微分値との一致からなる群より選択される少なくとも 1 つを含む、項目 1 に記載の方法。
- (13) 上記特徴的挙動は、上記時系列データの 1 階微分値の符号の変化である、項目 1 に記載の方法。
- (14) 上記時系列データは、連続データまたは不連続データである、項目 1 に記載の方法。
- (15) 上記時系列データは、相対時間または絶対時間で記述される、項目 1 に記載の方法。
- (16) 上記時系列データは、観測開始時点を基準 (0) として表される、項目 1 に記載の方法。
- (17) 上記時系列データは、相対レベルまたは絶対レベルで表現される、項目 1 に記載の方法。
- (18) 上記時系列データは、遺伝子発現レベルのデータであり、上記遺伝子発現レベルは、蛍光タンパク質の発現レベルである、項目 1 に記載の方法。
- (19) 上記時系列データは、正規化されたデータである、項目 1 に記載の方法。
- (20) 上記イベントタイミングは、時点または時幅で表現される、項目 1 に記載の方法。
- (21) 上記イベントタイミングは、12 時間以内の時点のずれまたは時幅にある、項目 1 に記載の方法。
- (22) 上記イベントタイミングは、1 時間以内の時点のずれまたは時幅にある、項目 1 に記載の方法。
- (23) 上記時系列データを数学処理する工程をさらに包含する、項目 1 に記載の方法。
- (24) 上記数学処理は、正規化、一次微分、二次微分、三次微分、線形近似、非線形近

似、移動平均、ノイズフィルター、フーリエ変換、高速フーリエ変換および主成分分析からなる群より選択される、項目 23 に記載の方法。

(25) 上記イベントタイミングは、時系列データの生データに基づいて求められる、項目 1 に記載の方法。

(26) 上記イベントタイミングは、時系列データの一次微分に基づいて求められる、項目 1 に記載の方法。

(27) 上記イベントタイミングは、時系列データの二次微分に基づいて求められる、項目 1 に記載の方法。

(28) 上記イベントタイミングは、複数の時系列データにおける単位時間ごとの増減の一致に基づいて求められる、項目 1 に記載の方法。

(29) 上記単位時間は、各々同一または異なる長さである、項目 28 に記載の方法。

(30) 上記イベントタイミングは、上記指標の増加、減少または不変によって表される、項目 1 に記載の方法。

(31) 上記イベントタイミングは、(時間  $t$ 、上記指標の増減(+、-または 0)) という表現法によって表される、項目 1 に記載の方法。

(32) 上記時間  $t$  は、時点または時幅で示される、項目 31 に記載の方法。

(33) 上記イベントディスクリプタは、時点順にイベントタイミングに関する文字を並べることによって記述される、項目 1 に記載の方法。

(34) 上記イベントディスクリプタは、時点順に、イベントタイミングに関する記述が核酸 1 文字表記である A、T、G または C を用いて記述される、項目 1 に記載の方法。

(35) 上記指標の増加または減少は、一階微分値の符号が変化する点、二階微分値の符号が変化する点、生データの値が実験系において有意に変化したと認識できる場合を指標とすることを特徴とする、項目 1 に記載の方法。

(36) 上記指標の増加または減少は、正規化した上記時系列データにおいて、一階微分値の符号が変化する点、二階微分値の符号が変化する点、生データの値が実験系において有意に変化したと認識できる場合を指標とすることを特徴とする、項目 1 に記載の方法。

(37) 上記指標として少なくとも 2 種類の指標を用い、上記イベントタイミングとして、少なくとも 1 点において、上記指標の増減が増加または減少の挙動が少なくとも 2 種類の指標において一致するものが選択される、項目 1 に記載の方法。

(38) 上記特徴的挙動として、1 階微分値の符号変化および 2 階微分値の符号変化を用い、上記イベントディスクリプタとして、1 階微分値の符号変化に対応する第 1 文字および 2 階微分値の符号変化に対応する第 2 文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とする、項目 1 に記載の方法。

(39) 上記特徴的挙動として、1 階微分値の符号変化および 2 階微分値の符号変化を用い、上記イベントディスクリプタとして、1 階微分値の符号変化に対応する第 1 文字および 2 階微分値の符号変化に対応する第 2 文字ならびに符号変化のない時間について他の文字に対応する第 3 文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とする、項目 1 に記載の方法。

(40) 上記特徴的挙動として、生データの符号変化を用い、上記イベントディスクリプタとして、生データの増加に対応する第 1 文字および生データの減少に対応する第 2 文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とする、項目 1 に記載の方法。

(41) 上記特徴的挙動として、生データの符号変化を用い、上記イベントディスクリプタとして、生データの増加に対応する第 1 文字および生データの減少に対応する第 2 文字ならびに増減のない時間について他の文字に対応する第 3 文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とする、項目 1 に記載の方法。

(42) 上記イベントディスクリプタは、電波、磁波、音、光、色、画像、数字および文字からなる群より選択される表記により記述される、項目 1 に記載の方法。

(43) 上記イベントディスクリプタは、文字で表記される、項目 1 に記載の方法。

(44) 上記イベントディスクリプタを、記録媒体に記録する工程をさらに包含する、項目 1 に記載の方法。

(45) 少なくとも1つの系を、上記系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法であって、

(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、

(B) 上記指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、

(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

(D) 少なくとも1つの上記イベントディスクリプタを解析する工程と、  
を包含する、方法。

(46) 上記解析は、アルゴリズムを使用する、項目45に記載の方法。

(47) 上記アルゴリズムは、自己組織化マップ、クラスター分析、遺伝的アルゴリズム、アライメント解析、自然言語処理における構文解析からなる群より選択されるアルゴリズムを含む、項目45に記載の方法。

(48) 上記アルゴリズムは、遺伝的アルゴリズムを含む、項目45に記載の方法。

(49) 上記系は、生物学的系である、項目45に記載の方法。

(50) 上記系は、細胞である、項目45に記載の方法。

(51) 系における第1の指標と第2の指標との関係を分析する方法であって：

(A) 項目1に記載の方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 項目1に記載の方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および

(C) 上記工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、  
を包含する、方法。

(52) 上記工程(C)における比較が、上記第1および第2のイベントディスクリプタにおいて、挙動が一致する一致イベントタイミングの生成によって行われる、項目51に記載の方法。

(53) 第1の系由来の指標と第2の系由来の指標との関係を分析する方法であって：

(A) 項目1に記載の方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 項目1に記載の方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および

(C) 上記工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、  
を包含する、方法。

(54) ある系由来の第1の時点の指標と第2の時点の指標との関係を分析する方法であって：

(A) 項目1に記載の方法を用いて、第1の時点における、第1のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 項目1に記載の方法を用いて、第2の時点における、第2のイベントディスクリプタを生成する工程；

(C) 上記工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、  
を包含する、方法。

(55) 第1の特徴的挙動および第2の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標を分析する方法であって：

(A) 項目1に記載の方法を用いて、第1の特徴的挙動を用いて得られる、第1のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 項目1に記載の方法を用いて、第2の特徴的挙動を用いて得られる、第2のイベントディスクリプタを生成する工程；



(C) 上記工程(A)および(B)において得られた第1のイベントディスクリプタおよび第2のイベントディスクリプタを比較する工程、  
を包含する、方法。

(56) 上記比較において、上記第1のイベントディスクリプタのイベントタイミングと、上記第2のイベントディスクリプタのイベントタイミングとにおいて、時点が一致するイベントタイミングを抽出する工程を包含する、項目55に記載の方法。

(57) 系に関するディスクリプタを作成するシステムであって、

i) 系に関する少なくとも1つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、

i i) 上記モニター手段から得られた信号から上記系の時系列データを生成し、上記時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段とを備えるシステムであって、

上記ディスクリプタ生成手段は、

(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得、

(B) 上記指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供し、そして

(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する、

システム。

(58) 上記系は細胞であり、上記システムは、上記細胞に対して一定の環境を保つことができる支持体をさらに備える、項目57に記載のシステム。

(59) 上記モニター手段は、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、レーザー光源を用いた読取装置、表面プラズモン共鳴(SPR)イメージング、電気信号、化学的または生化学的マーカーのいずれかあるいは複数種を用いる手段に起因する信号の読取装置、CCDカメラ、オートラジオグラフィー、MRIおよびセンサーからなる群より選択される、項目57に記載のシステム。

(60) 上記モニター手段は、信号を出力する手段を備える、項目57に記載のシステム。

(61) 上記ディスクリプタ生成手段は、上記時系列データを生成する手段と、上記計算処理を行って上記ディスクリプタを生成する手段とを別々に備える、項目57に記載のシステム。

(62) 上記ディスクリプタ生成手段は、上記(A)～(C)の工程を実行することを命令するプログラムが実装されたコンピュータを含む、項目57に記載のシステム。

(63) 上記ディスクリプタを表示する表示手段をさらに備える、項目57に記載のシステム。

(64) 上記表示手段は、電波、磁波、音、光、色、画像、数字および文字からなる群より選択されるを表示する機能を有する、項目63に記載のシステム。

(65) 上記表示手段は、文字表示機能を有する、項目63に記載のシステム。

(66) 上記イベントディスクリプタを記録媒体に記録するための記録手段をさらに備える、項目57に記載のシステム。

(67) 系を記述するためのイベントディスクリプタであって、少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして含む、イベントディスクリプタ。

(68) 項目1に記載の方法によって生成される、イベントディスクリプタ。

(69) 系に関するディスクリプタを用いて上記系を分析するシステムであって、

i) 系に関する少なくとも1つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、

i i) 上記モニター手段から得られた信号から上記系の時系列データを生成し、上記時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段と

i i i) 上記ディスクリプタ生成手段を分析する分析手段と

を備えるシステムであって、

上記ディスクリプタ生成手段は、

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得、  
(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供し、そして  
(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する、

を備える、  
システム。

(70) 上記分析手段は、少なくとも 1 つのイベントディスクリプタをアルゴリズム解析する機能を有する、項目 69 に記載のシステム。

(71) 少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析する方法であって、

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、  
(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、  
(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、  
(D) 上記シーケンスを解析する工程と、  
を包含する、方法。

(72) 上記シーケンスの解析は、遺伝的アルゴリズムを用いる、項目 71 に記載の方法。

(73) 少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析するシステムであって、

- i) 系に関する少なくとも 1 つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、  
i i) 上記モニター手段から得られた信号から上記系の時系列データを生成し、上記時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段と  
i i i) 上記シーケンスを解析する手段と、  
を備えるシステムであって、

上記ディスクリプタ生成手段は、

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得、  
(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供し、そして  
(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する、  
システム。

(74) 上記シーケンスの解析は、遺伝的アルゴリズムを用いる、項目 73 に記載のシステム。

(75) 少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、上記方法は：

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、  
(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、  
(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、  
を包含する、  
プログラム。

(76) 少なくとも 1 つの系を、上記系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、上記方法は、  
であって、

- (A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、  
(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、

(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

(D) 少なくとも 1 つの上記イベントディスクリプタを解析する工程と、  
を包含する、  
プログラム。

(77) 系における第 1 の指標と第 2 の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、上記方法は、

(A) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 1 の指標に関する第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 2 の指標に関する第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；および

(C) 上記工程 (A) および (B) において得られた第 1 および第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
プログラム。

(78) 第 1 の系由来の指標と第 2 の系由来の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、上記方法は、

(A) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 1 の指標に関する第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 2 の指標に関する第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；および

(C) 上記工程 (A) および (B) において得られた第 1 および第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
プログラム。

(79) 第 1 の特徴的挙動および第 2 の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、上記方法は、

(A) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 1 の特徴的挙動を用いて得られる、第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；

(B) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 2 の特徴的挙動を用いて得られる、第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；

(C) 上記工程 (A) および (B) において得られた第 1 のイベントディスクリプタおよび第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
プログラム。

(80) 少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムであって、上記方法は、

(A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、

(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、

(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、

(D) 上記シーケンスを解析する工程  
を包含する、  
プログラム。

(81) 少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、上記方法は：

(A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、

(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、  
(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

を包含する、  
記録媒体。

(82) 少なくとも 1 つの系を、上記系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、上記方法は

(A) 少なくとも 1 つの系由来の少なくとも 1 つの指標の時系列データを得る工程と、  
(B) 上記指標に関し、少なくとも 1 つの特徴的挙動を提供する工程と、  
(C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、

(D) 少なくとも 1 つの上記イベントディスクリプタを解析する工程と、  
を包含する、  
記録媒体。

(83) 系における第 1 の指標と第 2 の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、上記方法は、

(A) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 1 の指標に関する第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；  
(B) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 2 の指標に関する第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；および  
(C) 上記工程(A)および(B)において得られた第 1 および第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
記録媒体。

(84) 第 1 の系由来の指標と第 2 の系由来の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、上記方法は、

(A) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 1 の指標に関する第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；  
(B) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 2 の指標に関する第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；および  
(C) 上記工程(A)および(B)において得られた第 1 および第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
記録媒体。

(85) 第 1 の特徴的挙動および第 2 の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、上記方法は、

(A) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 1 の特徴的挙動を用いて得られる、第 1 のイベントディスクリプタを生成する工程；  
(B) 項目 1 に記載の方法を用いて、第 2 の特徴的挙動を用いて得られる、第 2 のイベントディスクリプタを生成する工程；  
(C) 上記工程(A)および(B)において得られた第 1 のイベントディスクリプタおよび第 2 のイベントディスクリプタを比較する工程、

を包含する、  
記録媒体。

(86) 少なくとも 1 つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体であって、上

記方法は、

- (A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、
  - (B) 上記指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、
  - (C) 上記時系列データにおいて、上記特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、上記イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、
  - (D) 上記シーケンスを解析する工程
- を包含する、  
記録媒体。

#### 【0020】

以下に、本発明の好ましい実施形態を示すが、当業者は本発明の説明および当該分野における周知慣用技術からその実施形態などを適宜実施することができ、本発明が奏する作用および効果を容易に理解することが認識されるべきである。

#### 【発明の効果】

#### 【0021】

本発明によって、系（例えば、細胞、生物などの生物学的系、株価などの経済学的系、社会組織などの社会科学的系）の状態を効率よく記述することが可能となった。この記述方法を用いれば、簡便に種々の系を分析することが可能になる。しかも、その系の分析結果は、相互関係を意味づけるのに適しているようである。

#### 【0022】

このように、本発明により、驚くべきほど少ないデータ分析によって、系の状態を判定し、試験し、研究することが可能になった。このような判定により、診断、予防、治療に应用することが可能となり、その応用範囲は医療のみならず、食品、化粧品、農業、環境、経済（株価、為替相場など）、機器制御、コンピュータ、一般社会、組織など種々の分野に及ぶ。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0023】

以下、本発明の実施の形態を説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞または形容詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語および科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

#### 【0024】

（用語の定義）

以下に本明細書において特に使用される用語の定義を列举する。

#### 【0025】

（系）

本明細書において「系」（system）とは、機能的関連をもった部分の集まりであり、例えば、分析考察の対象として環境から区別して抽出した存在をいう。系としては、例えば、科学的系（例えば、物理学的系、化学的系、生物学的系（例えば、細胞、組織、臓器、生物など）、地球物理学的系、天文学的系など）、社会科学的系（例えば、会社組織など）、人文科学的系（例えば、歴史、地理など）、経済学的系（例えば、株式、為替など）、機械的系（例えば、コンピュータ、装置など）などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0026】

本明細書において「科学的系」とは、「自然科学的系」と同義に用いられ、科学技術（

自然科学など)に関する任意の系をいう。科学的系としては、例えば、物理学的系、化学的系、生物学的系、地球物理学的系、天文学的系などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0027】

本明細書において「生物学的系」とは、生物に関連する任意の系をいう。従って、生物学的系としては、例えば、生物体(生物)、臓器(器官)、組織(生物学的な組織)、細胞、細胞内器官(例えば、葉緑体、ミトコンドリアなど)、細胞内部分、染色体、ゲノム、遺伝子クラスターなどが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0028】

本明細書において「社会科学的系」とは、社会科学(例えば、政治学、法律学、経済学、社会学、歴史学、文化人類学など)に関する任意の系をいう。そのような社会科学的系としては、例えば、会社組織、政府組織、家族などが挙げられるがそれらに限定されない。

。

#### 【0029】

本明細書において「経済学的系」とは、経済学に関する任意の系をいう。そのような経済学的系としては、例えば、株価、為替、他の経済指標(例えば、GNP、GDP)などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0030】

本明細書において「人文科学的系」とは、人文科学(例えば、哲学、言語、文芸、歴史などであり、文化科学ともいう)に関する任意の系をいう。そのような人文科学的系としては、例えば、歴史、地理(国家)、倫理学などで記述され得る系が挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0031】

以下の説明では、本発明は、主に生物学的系を中心に説明がなされるが、本発明は、生物学的系には限定されないことが理解される。

#### 【0032】

(生物学)

本明細書において使用される「細胞」は、当該分野において用いられる最も広義の意味と同様に定義され、多細胞生物の組織の構成単位であって、外界を隔離する膜構造に包まれ、内部に自己再生能を備え、遺伝情報およびその発現機構を有する生命体をいう。本明細書において使用される細胞は、天然に存在する細胞であっても、人工的に改変された細胞(例えば、融合細胞、遺伝子改変細胞)であってもよい。細胞の供給源としては、例えば、単一の細胞培養物であり得、あるいは、正常に成長したトランスジェニック動物の胚、血液、または体組織、または正常に成長した細胞株由来の細胞のような細胞混合物が挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0033】

本明細書において使用される「デジタル細胞」とは、実験対象の細胞に対する少なくとも1つの実験データの集合をいう。これらの実験データは、現実の細胞に対して行った実験の実験条件と実験結果とを関連づけたものである。デジタル細胞は、実験条件が与えられると、その実験条件に関連する実験結果を再現可能なように構成されている。本明細書において想定されるデジタル細胞は、実験可能な細胞すべてを包含する。従って、本明細書において説明されるすべての細胞に関する記載は、適用可能である限り、デジタル細胞にも適用されることが理解されるべきである。

#### 【0034】

デジタル細胞を用いると、現実の細胞に対して行った実験の実験結果をコンピュータシステム上で再現することができる。これにより、実験設備を持たない研究機関、教育機関および個人においても、細胞に関する教育および最先端の研究を行うことが可能になる。その結果、従来はこの分野に参入することが不可能であった異業種からもこの分野に参入することが可能になる。デジタル細胞もまた、本発明の対象の系として適切であることが理解される。

## 【0035】

本発明で用いられる細胞は、どの生物由来の細胞（たとえば、任意の種類の単細胞生物（例えば、細菌、酵母）または多細胞生物（例えば、動物（たとえば、脊椎動物、無脊椎動物）、植物（たとえば、単子葉植物、双子葉植物など）など））でもよい。例えば、脊椎動物（たとえば、メクラウナギ類、ヤツメウナギ類、軟骨魚類、硬骨魚類、両生類、爬虫類、鳥類、哺乳動物など）由来の細胞が用いられ、より詳細には、哺乳動物（例えば、単孔類、有袋類、貧歯類、皮翼類、翼手類、食肉類、食虫類、長鼻類、奇蹄類、偶蹄類、管歯類、有鱗類、海牛類、クジラ目、霊長類、齧歯類、ウサギ目など）由来の細胞が用いられる。1つの実施形態では、霊長類（たとえば、チンパンジー、ニホンザル、ヒト）由来の細胞、特にヒト由来の細胞が用いられるがそれに限定されない。本発明において用いられる細胞は、上記細胞は、幹細胞であってもよく体細胞であってもよい。また、そのような細胞は、付着細胞、浮遊細胞、組織形成細胞およびそれらの混合物などであり得る。そのような細胞は、移植目的に使用されるものであってもよい。

## 【0036】

本発明において、臓器が対象とされる場合、そのような臓器はどのような臓器でもよく、また本発明が対象とする組織または細胞は、生物のどの臓器または器官に由来するものでもよい。本明細書において「臓器」または「器官」とは、互換可能に用いられ、生物個体のある機能が個体内の特定の部分に局在して営まれ、かつその部分が形態的に独立性をもっている構造体をいう。一般に多細胞生物（例えば、動物、植物）では器官は特定の空間的配置をもついくつかの組織からなり、組織は多数の細胞からなる。そのような臓器または器官としては、血管系に関連する臓器または器官が挙げられる。1つの実施形態では、本発明が対象とする臓器は、皮膚、血管、角膜、腎臓、心臓、肝臓、臍帯、腸、神経、肺、胎盤、脾臓、脳、四肢末梢、網膜などが挙げられるがそれらに限定されない。本明細書において、本発明の多能性細胞から分化した細胞としては、表皮細胞、脾実質細胞、脾管細胞、肝細胞、血液細胞、心筋細胞、骨格筋細胞、骨芽細胞、骨格筋芽細胞、神経細胞、血管内皮細胞、色素細胞、平滑筋細胞、脂肪細胞、骨細胞、軟骨細胞などが挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0037】

本明細書において生物学における「組織」(tissue)とは、多細胞生物において、実質的に同一の機能および／または形態をもつ細胞集団をいう。通常「組織」は、同じ起源を有するが、異なる起源を持つ細胞集団であっても、同一の機能および／または形態を有するのであれば、組織と呼ばれ得る。従って、本発明の幹細胞を用いて組織を再生する場合、2以上の異なる起源を有する細胞集団が一つの組織を構成し得る。通常、組織は、臓器の一部を構成する。動物の組織は、形態的、機能的または発生的根拠に基づき、上皮組織、結合組織、筋肉組織、神経組織などに区別される。植物では、構成細胞の発達段階によって分裂組織と永久組織とに大別され、また構成細胞の種類によって単一組織と複合組織とに分けるなど、いろいろな分類が行われている。

## 【0038】

本明細書において「生物」または「生物体」は、互換可能に使用され、当該分野において通常用いられる最も広義に用いられ、生命現象を営むものであり、一個体の生物を指す。

## 【0039】

本明細書において「単離された」とは、通常的环境において天然に付随する物質が少なくとも低減されていること、好ましくは実質的に含まないことをいう。従って、単離された細胞とは、天然の環境において付随する他の物質（たとえば、他の細胞、タンパク質、核酸分子など）を実質的に含まない細胞をいう。核酸分子またはポリペプチドについていう場合、「単離された」とは、たとえば、組換えDNA技術により作製された場合には細胞物質または培養培地を実質的に含まず、化学合成された場合には前駆体化学物質またはその他の化学物質を実質的に含まない、核酸分子またはポリペプチドを指す。単離された核酸分子は、好ましくは、その核酸分子が由来する生物において天然に該核酸分子に隣接



している (flanking) 配列 (即ち、該核酸の 5' 末端および 3' 末端に位置する配列) を含まない。従って、本発明の系は、このような単離された系であることが好ましい。

#### 【0040】

本明細書において、「樹立された」または「確立された」細胞とは、特定の性質 (例えば、多分化能) を維持し、かつ、細胞が培養条件下で安定に増殖し続けるようになった状態をいう。

#### 【0041】

本明細書において細胞の「状態」とは、細胞の種々の指標 (例えば、細胞周期、外来因子に対する応答、シグナル伝達、遺伝子発現、遺伝子の転写、遺伝子の翻訳後修飾など) に関する状況およびその総体をさす。そのような状態としては、例えば、分化状態、未分化状態、アポトーシス状態、外来因子に対する細胞応答、細胞周期、増殖状態などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0042】

本明細書において、「分化」または「細胞分化」とは、1 個の細胞の分裂によって由来した娘細胞集団の中で形態的および/または機能的に質的な差をもった二つ以上のタイプの細胞が生じてくる現象をいう。従って、元来特別な特徴を検出できない細胞に由来する細胞集団 (細胞系譜) が、特定のタンパク質の産生などはっきりした特徴を示すに至る過程も分化に包含される。現在では細胞分化を、ゲノム中の特定の遺伝子群が発現した状態と考えることが一般的であり、このような遺伝子発現状態をもたらし細胞内あるいは細胞外の因子または条件を探索することにより細胞分化を同定することができる。細胞分化の結果は原則として安定であって、特に動物細胞では、別のタイプの細胞に分化することは例外的にしか起こらない。

#### 【0043】

(生化学・分子生物学)

本明細書において「因子」 (agent) としては、意図する目的を達成することができる限りどのような物質または他の要素 (例えば、光、放射能、熱、電気などのエネルギー) でもあってもよい。そのような物質としては、例えば、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸 (例えば、cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、mRNAのようなRNAを含む)、ポリサッカリド、オリゴサッカリド、脂質、有機低分子 (例えば、ホルモン、リガンド、情報伝達物質、有機低分子、コンビナトリアルケミストリで合成された分子、医薬品として利用され得る低分子 (例えば、低分子リガンドなど) など)、これらの複合分子が挙げられるがそれらに限定されない。ポリヌクレオチドに対して特異的な因子としては、代表的には、そのポリヌクレオチドの配列に対して一定の配列相同性を (例えば、70% 以上の配列同一性) もって相補性を有するポリヌクレオチド、プロモーター領域に結合する転写因子のようなポリペプチドなどが挙げられるがそれらに限定されない。ポリペプチドに対して特異的な因子としては、代表的には、そのポリペプチドに対して特異的に指向された抗体またはその誘導体あるいはその類似物 (例えば、単鎖抗体)、そのポリペプチドがレセプターまたはリガンドである場合の特異的なリガンドまたはレセプター、そのポリペプチドが酵素である場合、その基質などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0044】

本明細書において「生物学的因子」とは、生命体 (例えば、細胞) に関連する因子をいう。好ましくは、通常の状態では細胞に存在する因子を生物学的因子という。そのような生物学的因子としては、例えば、核酸分子、タンパク質、糖、脂肪、代謝物、低分子、それらの複合体など、ならびに時間的要素が入った因子などが挙げられるがそれらに限定されない。あるいは、生物学的因子としては、電流、電位 (例えば、膜電位など)、pH、浸透圧なども本発明に包含されることが理解される。本明細書において有用な生物学的因子としては、例えば、転写制御配列 (例えば、プロモーターなど)、構造遺伝子またはそれをコードする核酸分子が挙げられる。「生物学的因子」の「集合体」とは、本明細書におい



て使用される場合、複数の生物学的因子（同種または異種）をいう。好ましくは、協働している生物学的因子をさす。

#### 【0045】

本明細書において、「遺伝子」とは、遺伝形質を規定する因子（例えば、物、概念、または存在）をいう。通常染色体上に一定の順序に配列している。タンパク質の一次構造を規定するものを構造遺伝子といい、その発現を左右するものを調節遺伝子（たとえば、プロモーター）という。本明細書では、遺伝子は、特に言及しない限り、構造遺伝子および調節遺伝子を包含する。近年では、ゲノムが解析され、配列自体はすべて判明している。その機能は必ずしも判明しているわけではないが、タンパク質もRNAもコードしない配列も存在する。そのような配列もまた、遺伝形質に影響を有していることが充分理解され、したがって、そのような配列もまた、本明細書の最も広義な定義においては遺伝子の概念に入ることが理解される。したがって、例えば、サイクリン遺伝子というときは、通常、サイクリンの構造遺伝子およびサイクリンのプロモーターの両方を包含する。本明細書では、「遺伝子」は、「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」、「核酸分子」および「核酸」ならびに／または「タンパク質」、「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」を指すことがある。本明細書においてはまた、「遺伝子産物」は、遺伝子によって発現された「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」、「核酸分子」および「核酸」ならびに／または「タンパク質」、「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」を包含する。当業者であれば、遺伝子産物が何たるかはその状況に応じて理解することができる。

#### 【0046】

本明細書において配列（例えば、核酸配列、アミノ酸配列など）の「相同性」とは、2以上の遺伝子配列の、互いに対する同一性の程度をいう。従って、ある2つの遺伝子の相同性が高いほど、それらの配列の同一性または類似性は高い。2種類の遺伝子が相同性を有するか否かは、配列の直接の比較、または核酸の場合ストリンジントな条件下でのハイブリダイゼーション法によって調べられ得る。2つの遺伝子配列を直接比較する場合、その遺伝子配列間でDNA配列が、代表的には少なくとも50%同一である場合、好ましくは少なくとも70%同一である場合、より好ましくは少なくとも80%、90%、95%、96%、97%、98%または99%同一である場合、それらの遺伝子は相同性を有する。本明細書において、配列（例えば、核酸配列、アミノ酸配列など）の「類似性」とは、上記相同性において、保存的置換をポジティブ（同一）とみなした場合の、2以上の遺伝子配列の、互いに対する同一性の程度をいう。従って、保存的置換がある場合は、その保存的置換の存在に応じて同一性と類似性とは異なる。また、保存的置換がない場合は、同一性と類似性とは同じ数値を示す。

#### 【0047】

本明細書では、アミノ酸配列および塩基配列の類似性、同一性および相同性の比較は、配列分析用ツールであるFASTAを用いてデフォルト指標を用いて算出される。

#### 【0048】

本明細書において使用される用語「タンパク質」、「ポリペプチド」、「オリゴペプチド」および「ペプチド」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのアミノ酸のポリマーをいう。このポリマーは、直鎖であっても分岐していてもよく、環状であってもよい。アミノ酸は、天然のものであっても非天然のものであってもよく、改変されたアミノ酸であってもよい。この用語はまた、複数のポリペプチド鎖の複合体へとアセンブルされたものを包含し得る。この用語はまた、天然または人工的に改変されたアミノ酸ポリマーも包含する。そのような改変としては、例えば、ジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化または任意の他の操作もしくは改変（例えば、標識成分との結合体化）。この定義にはまた、例えば、アミノ酸の1または2以上のアナログを含むポリペプチド（例えば、非天然のアミノ酸などを含む）、ペプチド様化合物（例えば、ペプチド）および当該分野において公知の他の改変が包含される。フィブロネクチンのような細胞外マトリクスタンパク質の遺伝子産物は、通常ポリペプチド形態をとる。

## 【0049】

本明細書において使用される用語「ポリヌクレオチド」、「オリゴヌクレオチド」、「核酸分子」および「核酸」は、本明細書において同じ意味で使用され、任意の長さのヌクレオチドのポリマーをいう。この用語はまた、「誘導体オリゴヌクレオチド」または「誘導体ポリヌクレオチド」を含む。「誘導体オリゴヌクレオチド」または「誘導体ポリヌクレオチド」とは、ヌクレオチドの誘導体を含むか、またはヌクレオチド間の結合が通常とは異なるオリゴヌクレオチドまたはポリヌクレオチドをいい、互換的に使用される。そのようなオリゴヌクレオチドとして具体的には、例えば、2'-O-メチル-リボヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合がホスホロチオエート結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリン酸ジエステル結合がN3'-P5' ホスホロアミデート結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のリボースとリン酸ジエステル結合とがペプチド核酸結合に変換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC-5 プロピニルウラシルで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のウラシルがC-5 チアゾールウラシルで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のシトシンがC-5 プロピニルシトシンで置換された誘導体オリゴヌクレオチド、オリゴヌクレオチド中のシトシンがフェノキサジン修飾シトシン (phenoxazine-modified cytosine) で置換された誘導体オリゴヌクレオチド、DNA中のリボースが2'-O-プロピルリボースで置換された誘導体オリゴヌクレオチドおよびオリゴヌクレオチド中のリボースが2'-メトキシエトキシリボースで置換された誘導体オリゴヌクレオチドなどが例示される。他にそうではないと示されなければ、特定の核酸配列はまた、明示的に示された配列と同様に、その保存的に改変された改変体 (例えば、縮重コドン置換体) および相補配列を包含することが企図される。具体的には、縮重コドン置換体は、1 またはそれ以上の選択された (または、すべての) コドンの3番目の位置が混合塩基および/またはデオキシイノシン残基で置換された配列を作成することにより達成され得る (Batzeraら、Nucleic Acid Res. 19:5081 (1991); Ohtsukaら、J. Biol. Chem. 260:2605-2608 (1985); Rossoliniら、Mol. Cell. Probes 8:91-98 (1994))。フィブロネクチンのような細胞外マトリクスタンパク質などの遺伝子は、通常、このポリヌクレオチド形態をとる。また、トランスフェクションの対象となる分子もこのポリヌクレオチドである。

## 【0050】

本明細書において、「対応する」アミノ酸または核酸とは、それぞれあるポリペプチド分子またはポリヌクレオチド分子において、比較の基準となるポリペプチドまたはポリヌクレオチドにおける所定のアミノ酸と同様の作用を有するか、あるいは有することが予測されるアミノ酸または核酸をいい、特に酵素分子にあっては、活性部位中の同様の位置に存在し触媒活性に同様の寄与をするアミノ酸をいう。例えば、あるポリヌクレオチドの転写制御配列であれば、その転写制御配列の特定の部分に対応するオルソログにおける同様の部分であり得る。

## 【0051】

本明細書において、「対応する」遺伝子または因子 (例えば、ポリペプチドまたは核酸分子) とは、ある種において、比較の基準となる種における所定の遺伝子または因子と同様の作用を有するか、または有することが予測される遺伝子をいい、そのような作用を有する遺伝子が複数存在する場合、進化学的に同じ起源を有するものをいう。従って、ある遺伝子の対応する遺伝子は、その遺伝子のオルソログあるいは種相同体であり得る。したがって、マウスサイクリン遺伝子に対応する遺伝子は、他の動物においても見出すことができる。そのような対応する遺伝子は、当該分野において周知の技術を用いて同定することができる。したがって、例えば、ある動物における対応する遺伝子は、対応する遺伝子の基準となる遺伝子 (例えば、マウスサイクリン遺伝子) の配列をクエリ配列として用いてその動物 (例えばヒト、ラット) の配列データベースを検索することによって見出すこ

とができる。

#### 【0052】

本明細書において、「フラグメント」とは、全長のポリペプチドまたはポリヌクレオチド（長さが $n$ ）に対して、 $1 \sim n-1$ までの配列長さを有するポリペプチドまたはポリヌクレオチドをいう。フラグメントの長さは、その目的に応じて、適宜変更することができ、例えば、その長さの下限としては、ポリペプチドの場合、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50およびそれ以上のアミノ酸が挙げられ、ここの具体的に列挙していない整数で表される長さ（例えば、11など）もまた、下限として適切であり得る。また、ポリヌクレオチドの場合、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、40、50、75、100およびそれ以上のヌクレオチドが挙げられ、ここの具体的に列挙していない整数で表される長さ（例えば、11など）もまた、下限として適切であり得る。本明細書において、ポリペプチドおよびポリヌクレオチドの長さは、上述のようにそれぞれアミノ酸または核酸の個数で表すことができるが、上述の個数は絶対的なものではなく、同じ機能を有する限り、上限または加減としての上述の個数は、その個数の上下数個（または例えば上下10%）のものも含むことが意図される。そのような意図を表現するために、本明細書では、個数の前に「約」を付けて表現することがある。しかし、本明細書では、「約」のあるなしはその数値の解釈に影響を与えないことが理解されるべきである。

#### 【0053】

本明細書において「生物学的活性」とは、ある因子（例えば、ポリペプチドまたは核酸分子など）が、生体内において有し得る活性のことをいい、種々の機能（例えば、転写促進活性）を発揮する活性が包含される。例えば、ある因子がアンチセンス分子である場合、その生物学的活性は、対象となる核酸分子への結合、それによる発現抑制などを包含する。例えば、ある因子が酵素である場合、その生物学的活性は、その酵素活性を包含する。別の例では、ある因子がリガンドである場合、そのリガンドが対応するレセプターへの結合を包含する。その生物学的活性が転写調節活性である場合は、転写レベルまたはその変動を調節する活性をいう。そのような生物学的活性は、当該分野において周知の技術によって測定することができる。

#### 【0054】

本明細書において、「ストリンジェントな条件でハイブリダイズするポリヌクレオチド」とは、当該分野で慣用される周知の条件をいう。本発明のポリヌクレオチド中から選択されたポリヌクレオチドをプローブとして、コロニー・ハイブリダイゼーション法、プラーク・ハイブリダイゼーション法あるいはサザンブロットハイブリダイゼーション法等を用いることにより、そのようなポリヌクレオチドを得ることができる。具体的には、コロニーあるいはプラーク由来のDNAを固定化したフィルターを用いて、0.7~1.0MのNaCl存在下、65℃でハイブリダイゼーションを行った後、0.1~2倍濃度のSSC(saline-sodium citrate)溶液（1倍濃度のSSC溶液の組成は、150mM塩化ナトリウム、15mMクエン酸ナトリウムである）を用い、65℃条件下でフィルターを洗浄することにより同定できるポリヌクレオチドを意味する。ハイブリダイゼーションは、Molecular Cloning 2nd ed., Current Protocols in Molecular Biology, Supplement 1~38, DNA Cloning 1:Core Techniques, A Practical Approach, Second Edition, Oxford University Press (1995)等の実験書に記載されている方法に準じて行うことができる。ここで、ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする配列からは、好ましくは、A配列のみまたはT配列のみを含む配列が除外される。「ハイブリダイズ可能なポリヌクレオチド」とは、上記ハイブリダイズ条件下で別のポリヌクレオチドにハイブリダイズすることができるポリヌクレオチドをいう。ハイブリダイズ可能なポリヌクレオチドとして具体的には、本発明で具体的に示されるアミノ酸配列を有するポリペプチドをコードするDNAの塩基配列と少なくとも60%以上の相同性を有

するポリヌクレオチド、好ましくは80%以上の相同性を有するポリヌクレオチド、さらに好ましくは95%以上の相同性を有するポリヌクレオチドを挙げることができる。

#### 【0055】

本明細書において「塩」は、当該分野において通常用いられる最も広い意味と同じ意味で用いられ、無機塩および有機塩の両方を含む。塩は、通常、酸と塩基との中和反応によって生成する。塩には中和反応で生成する $\text{NaCl}$ 、 $\text{K}_2\text{SO}_4$ などといったもののほかに、金属と酸との反応で生成する $\text{PbSO}_4$ 、 $\text{ZnCl}_2$ など種々の種類があり、これらは、直接中和反応によって生成したものでもなく、酸と塩基との中和反応から生成したとみなすことができる。塩としては、正塩（酸のHや塩基のOHが塩に含まれていないもの、例えば、 $\text{NaCl}$ 、 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 、 $\text{CH}_3\text{COONa}$ 、 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ）、酸性塩（酸のHが塩に残っているもの、例えば、 $\text{NaHCO}_3$ 、 $\text{KHSO}_4$ 、 $\text{CaHPO}_4$ ）、塩基性塩（塩基のOHが塩の中に残っているもの、例えば、 $\text{MgCl}(\text{OH})$ 、 $\text{CuCl}(\text{OH})$ ）などに分類することができるがそれらの分類は、本発明においてはそれほど重要ではない。好ましい塩としては、培地を構成する塩（例えば、塩化カルシウム、リン酸水素ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピルビン酸ナトリウム、HEPES、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫化マグネシウム、硝酸鉄、アミノ酸、ビタミン、緩衝液を構成する塩（例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム）などが好ましい。細胞に対する親和性を保持または改善する効果がより高いからである。これらの塩は、単独で用いてもよいし、複数用いてもよい。複数用いることが好ましい。細胞に対する親和性が高くなる傾向があるからである。従って、 $\text{NaCl}$ などを単独で用いるよりも、培地中に含まれる塩（例えば、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、リン酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム）を複数を用いることが好ましく、より好ましくは、培地中に含まれる塩全部をそのまま使用することが有利であり得る。別の好ましい実施形態では、グルコースを加えてもよい。

#### 【0056】

本明細書において使用される用語「物質」は、当該分野において用いられる最も広義な意味と同じ意味で含まれ、正または負に荷電することができるものを含む。

#### 【0057】

本明細書において「正に荷電した物質」は、正荷電を有するすべての物質を包含する。そのような物質としては、例えば、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質などのカチオン性物質が含まれるがそれらに限定されない。好ましくは、そのような正に荷電した物質は、複合体を形成することができる物質であることが有利である。そのような複合体を形成することができる正に荷電した物質としては、例えば、カチオン性ポリマーのようにある程度の分子量を有する物質、あるいは、カチオン性脂質のように特定の溶媒（例えば、水、水溶液など）中においてある程度溶解せずに残存することができる物質などが挙げられるがそれらに限定されない。そのような好ましい正に荷電した物質としては、例えば、ポリエチレンジイミン、ポリLリシン、合成ポリペプチドもしくはそれらの誘導体などが挙げられるがそれらに限定されない。あるいは、正に荷電した物質としては、ヒストン、合成ポリペプチドなどのような生体分子が挙げられるがそれらに限定されない。そのような好ましい正に荷電した物質の種類は、複合体を形成するパートナーである負に荷電した物質の種類に応じて変動する。好ましい複合体形成パートナーを選択することは、当業者には容易であり、そのような選択は、当該分野において周知の技術を用いて行うことができる。そのような好ましい複合体形成パートナーの選択においては、種々の指標を考慮することができる。そのような指標としては、例えば、電荷、分子量、疎水性、親水性、置換基の性質、pH、温度、塩濃度、圧力などの種々の物理的指標、化学的指標などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0058】

本明細書において「カチオン性ポリマー」は、カチオン性の官能基を有するポリマーをいい、例えば、ポリエチレンジイミン、ポリLリシン、合成ポリペプチドもしくはそれらの誘導体が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0059】

本明細書において「カチオン性脂質」は、カチオン性の官能基を有する脂質をいい、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、及びその誘導体が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0060】

ここで、カチオン性の官能基としては、例えば、一級アミン、二級アミン、三級アミンが挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0061】

本明細書において「負に荷電した物質」は、負荷電を有するすべての物質を包含する。そのような物質としては、例えば、DNAなどの生体分子ポリマー、アニオン性脂質などのアニオン性物質が含まれるがそれらに限定されない。好ましくは、そのような負に荷電した物質は、複合体を形成することができる物質であることが有利である。そのような複合体を形成することができる負に荷電した物質としては、例えば、DNAのようなアニオン性ポリマーのようにある程度の分子量を有する物質、あるいは、アニオン性脂質のように特定の溶媒（例えば、水、水溶液など）中においてある程度溶解せずに残存することができる物質などが挙げられるがそれらに限定されない。そのような好ましい負に荷電した物質としては、例えば、DNA、RNA、PNA、ポリペプチド、化合物、及びその複合体などが挙げられるがそれらに限定されない。あるいは、負に荷電した物質としては、DNA、RNA、PNA、ポリペプチド、化合物、及びその複合体などのような生物学的因子または生体分子が挙げられるがそれらに限定されない。そのような好ましい負に荷電した物質の種類は、複合体を形成するパートナーである正に荷電した物質の種類に応じて変動する。好ましい複合体形成パートナーを選択することは、当業者には容易であり、そのような選択は、当該分野において周知の技術を用いて行うことができる。そのような好ましい複合体形成パートナーの選択においては、種々の指標を考慮することができる。そのような指標もまた、上述の正に荷電した物質において考慮すべき指標と同様、種々のものを包含する。

## 【0062】

本明細書において「アニオン性ポリマー」は、アニオン性の官能基を有するポリマーをいい、例えば、DNA、RNA、PNA、ポリペプチド、化合物、及びその複合体が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0063】

本明細書において「アニオン性脂質」は、アニオン性の官能基を有する脂質をいい、例えば、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリンが挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0064】

ここで、アニオン性の官能基としては、例えば、カルボキシル基、リン酸基が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0065】

また、目的の物質に対して、正電荷または負電荷を有する置換基などの部分を付加することによって、その目的の物質の電荷を変換することも可能である。好ましい複合体パートナーが固定を目的とする物質と同じ電荷を有している場合に、いずれかの電荷を変換することによって複合体形成を促進することが可能である。

## 【0066】

本明細書において「複合体」とは、二つ以上の物質が互いに直接的または間接的に相互作用する結果、それらの物質の総体があたかも1つの物質のように挙動するものをいう。

## 【0067】

本明細書において「複合体パートナー」とは、複合体を形成するあるメンバーについて言及するとき、そのメンバーと直接的または間接的に相互作用する別のメンバーをいう。

## 【0068】

本明細書において複合体を形成する条件は、複合体パートナーの種類に応じて変動する。そのような条件は、当業者は容易に理解することができ、当該分野において周知の技法

を用いて任意の複合体パートナー（例えば、正に荷電した物質および負に荷電した物質）から複合体を形成させることができる。

【0069】

本明細書において、正に荷電した物質と負に荷電した物質との複合体が使用されるとき、そのいずれかまたは両方は、生物学的因子と同一であってもよい。

【0070】

本明細書において「固定」とは、固相支持体について用いられるとき、その対象となる物質（例えば、生体分子）がその支持体において少なくともある一定の時間の間保持される状態またはそのような状態にさせることをいう。従って、物質が固相支持体上で固定された後、条件が変化する（例えば、別の溶媒中に浸される）場合は、その固定状態が解除されてもよい。

【0071】

本明細書において用いられる「細胞親和性」とは、ある物質が細胞（例えば、細菌細胞、動物細胞、酵母、植物細胞など）または細胞を含む物体（例えば、組織、臓器、生体など）と相互作用が可能な状態に置かれたときに、その細胞または細胞を含む物体に対して有害な影響を与えない性質をいう。好ましくは、細胞親和性を有する物質は、細胞が優先的に相互作用する物質であり得るがそれに限定されない。本発明では、固定されるべき物質（例えば、正に荷電した物質および／または負に荷電した物質）は、細胞親和性を有することが好ましいがそれに限定されない。固定されるべき物質が細胞親和性を有する場合、その物質が本発明にしたがって固定されると、細胞親和性が保持または改善されることが予想外に見いだされた。通常、細胞親和性を有する物質が固相支持体に固定される場合は、必ずしも細胞親和性が保持されるとは限らなかったことに鑑みると、本発明の効果は計り知れない。

【0072】

本明細書において「プローブ」とは、インビトロおよび／またはインビボなどのスクリーニングなどの生物学的実験において用いられる、検索の対象となる物質をいい、例えば、特定の塩基配列を含む核酸分子または特定のアミノ酸配列を含むペプチドなどが挙げられるがそれに限定されない。

【0073】

通常プローブとして用いられる核酸分子としては、目的とする遺伝子の核酸配列と相同なまたは相補的な、少なくとも8の連続するヌクレオチド長の核酸配列を有するものが挙げられる。そのような核酸配列は、好ましくは、少なくとも9の連続するヌクレオチド長の、より好ましくは10の連続するヌクレオチド長の、さらに好ましくは11の連続するヌクレオチド長の、12の連続するヌクレオチド長の、13の連続するヌクレオチド長の、14の連続するヌクレオチド長の、15の連続するヌクレオチド長の、20の連続するヌクレオチド長の、25の連続するヌクレオチド長の、30の連続するヌクレオチド長の、40の連続するヌクレオチド長の、50の連続するヌクレオチド長の、核酸配列であり得る。プローブとして使用される核酸配列には、上述の配列に対して、少なくとも70%相同な、より好ましくは、少なくとも80%相同な、さらに好ましくは、90%相同な、95%相同な核酸配列が含まれる。

【0074】

本明細書において、「検索」とは、電子的にまたは生物学的あるいは他の方法により、ある核酸塩基配列を利用して、特定の機能および／または性質を有する他の核酸塩基配列を見出すことをいう。電子的な検索としては、BLAST (Altschul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990))、FASTA (Pearson & Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci., USA 85:2444-2448 (1988))、Smith and Waterman法 (Smith and Waterman, J. Mol. Biol. 147:195-197 (1981))、およびNeedleman and Wunsch法 (Needleman and Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443-453 (197



0) ) などが挙げられるがそれらに限定されない。生物学的な検索としては、ストリンジエントハイブリダイゼーション、ゲノムDNAをナイロンメンブレン等に貼り付けたマイクロアレイまたはガラス板に貼り付けたマイクロアレイ（マイクロアレイアッセイ）、PCRおよび *in situ* ハイブリダイゼーションなどが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0075】

本明細書における「プライマー」とは、高分子合成酵素反応において、合成される高分子化合物の反応の開始に必要な物質をいう。核酸分子の合成反応では、合成されるべき高分子化合物の一部の配列に相補的な核酸分子（例えば、DNAまたはRNAなど）が用いられ得る。

#### 【0076】

通常プライマーとして用いられる核酸分子としては、目的とする遺伝子の核酸配列と相補的な、少なくとも8の連続するヌクレオチド長の核酸配列を有するものが挙げられる。そのような核酸配列は、好ましくは、少なくとも9の連続するヌクレオチド長の、より好ましくは10の連続するヌクレオチド長の、さらに好ましくは11の連続するヌクレオチド長の、12の連続するヌクレオチド長の、13の連続するヌクレオチド長の、14の連続するヌクレオチド長の、15の連続するヌクレオチド長の、16の連続するヌクレオチド長の、17の連続するヌクレオチド長の、18の連続するヌクレオチド長の、19の連続するヌクレオチド長の、20の連続するヌクレオチド長の、25の連続するヌクレオチド長の、30の連続するヌクレオチド長の、40の連続するヌクレオチド長の、50の連続するヌクレオチド長の、核酸配列であり得る。プローブとして使用される核酸配列には、上述の配列に対して、少なくとも70%相同な、より好ましくは、少なくとも80%相同な、さらに好ましくは、90%相同な、95%相同な核酸配列が含まれる。プライマーとして適切な配列は、合成（増幅）が意図される配列の性質によって変動し得るが、当業者は、意図される配列に応じて適宜プライマーを設計することができる。そのようなプライマーの設計は当該分野において周知であり、手動でおこなってもよくコンピュータプログラム（例えば、LASERGENE, Primer Select, DNASTar）を用いて行ってもよい。

#### 【0077】

本明細書において、「エピトープ」とは、構造の明らかな抗原決定基をいう。従って、エピトープには特定の免疫グロブリンによる認識に関与するアミノ酸残基のセット、または、T細胞の場合は、T細胞レセプタータンパク質および／もしくは主要組織適合性複合体（MHC）レセプターによる認識について必要であるアミノ酸残基のセットが含まれる。この用語はまた、「抗原決定基」または「抗原決定部位」と交換可能に使用される。免疫系分野において、インビボまたはインビトロで、エピトープは、分子の特徴（例えば、一次ペプチド構造、二次ペプチド構造または三次ペプチド構造および電荷）であり、免疫グロブリン、T細胞レセプターまたはHLA分子によって認識される部位を形成する。ペプチドを含むエピトープは、エピトープに独特な空間的コンフォメーション中に3つ以上のアミノ酸を含み得る。一般に、エピトープは、少なくとも5つのこのようなアミノ酸からなり、代表的には少なくとも6つ、7つ、8つ、9つ、または10のこのようなアミノ酸からなる。エピトープの長さは、より長いほど、もとのペプチドの抗原性に類似することから一般的に好ましいが、コンフォメーションを考慮すると、必ずしもそうでないことがある。アミノ酸の空間的コンフォメーションを決定する方法は、当該分野で公知であり、例えば、X線結晶学、および2次元核磁気共鳴分光法を含む。さらに、所定のタンパク質におけるエピトープの同定は、当該分野で周知の技術を使用して容易に達成される。例えば、Geysenら（1984）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 3998（所定の抗原における免疫原性エピトープの位置を決定するために迅速にペプチドを合成する一般的な方法）；米国特許第4,708,871号（抗原のエピトープを同定し、そして化学的に合成するための手順）；およびGeysenら（1986）Molecular Immunology 23: 709（所定の抗体に対して高い親

和性を有するペプチドを同定するための技術)を参照されたい。同じエピトープを認識する抗体は、単純な免疫アッセイにおいて同定され得る。このように、ペプチドを含むエピトープを決定する方法は、当該分野において周知であり、そのようなエピトープは、核酸またはアミノ酸の一次配列が提供されると、当業者はそのような周知慣用技術を用いて決定することができる。

#### 【0078】

従って、ペプチドを含むエピトープとして使用するためには、少なくとも3アミノ酸の長さの配列が必要であり、好ましくは、この配列は、少なくとも4アミノ酸、より好ましくは5アミノ酸、6アミノ酸、7アミノ酸、8アミノ酸、9アミノ酸、10アミノ酸、15アミノ酸、20アミノ酸、25アミノ酸の長さの配列が必要であり得る。

#### 【0079】

本明細書においてある核酸分子またはポリペプチドに「特異的に結合する因子」とは、その核酸分子またはポリペプチドに対するその因子の結合レベルが、その核酸分子またはポリペプチド以外の核酸分子またはポリペプチドに対するその因子の結合レベルと同じかまたはそれよりも高い因子をいう。そのような因子としては、例えば、対象が核酸分子の場合、対象となる核酸分子に対して相補的な配列を有する核酸分子、対象となる核酸配列に対して結合するポリペプチド(例えば、転写因子など)などが挙げられ、対象がポリペプチドの場合、抗体、単鎖抗体、レセプター-リガンドの対のいずれか一方、酵素-基質のいずれか一方などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0080】

本明細書において用いられる用語「抗体」は、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト抗体、ヒト化抗体、多重特異性抗体、キメラ抗体、および抗イディオタイプ抗体、ならびにそれらの断片、例えばF(ab')<sub>2</sub>およびFab断片、ならびにその他の組換えにより生産された結合体を含む。さらにこのような抗体を、酵素、例えばアルカリホスファターゼ、西洋ワサビペルオキシダーゼ、αガラクトシダーゼなど、に共有結合させまたは組換えにより融合させてよい。

#### 【0081】

本明細書中で使用される用語「モノクローナル抗体」は、同質な抗体集団を有する抗体組成物をいう。この用語は、それが作製される様式によって限定されない。この用語は、全免疫グロブリン分子ならびにFab分子、F(ab')<sub>2</sub>フラグメント、Fvフラグメント、およびもとのモノクローナル抗体分子の免疫学的結合特性を示す他の分子を含む。ポリクローナル抗体およびモノクローナル抗体を作製する方法は当該分野で公知であり、そして以下でより十分に記載される。

#### 【0082】

モノクローナル抗体は、当該分野で周知の標準的な技術(例えば、KohlerおよびMilstein, Nature (1975) 256:495)またはその改変(例えば、Buckら(1982) In Vitro 18:377)を使用して調製される。代表的には、マウスまたはラットを、タンパク質キャリアに結合したタンパク質で免疫化し、追加免疫し、そして脾臓(および必要に応じていくつかの大きなリンパ節)を取り出し、そして単一細胞を解離する。必要に応じて、この脾臓細胞は、非特異的接着細胞の除去後、抗原でコーティングされたプレートまたはウェルに細胞懸濁液を適用することにより、スクリーニングされ得る。抗原に特異的なイムノグロブリンを発現するB細胞がプレートに結合し、そして懸濁液の残渣でもリンス除去されない。次いで、得られたB細胞(すなわちすべての剥離した脾臓細胞)をミエローマ細胞と融合させて、ハイブリドーマを得、このハイブリドーマを用いてモノクローナル抗体を産生させる。

#### 【0083】

本明細書において「抗原」(antigen)とは、抗体分子によって特異的に結合され得る任意の基質をいう。本明細書において「免疫原」(immunogen)とは、抗原特異的免疫応答を生じるリンパ球活性化を開始し得る抗原をいう。

#### 【0084】



あるタンパク質分子において、配列に含まれるあるアミノ酸は、相互作用結合能力の明らかな低下または消失なしに、例えば、カチオン性領域または基質分子の結合部位のようなタンパク質構造において他のアミノ酸に置換され得る。あるタンパク質の生物学的機能を規定するのは、タンパク質の相互作用能力および性質である。従って、特定のアミノ酸の置換がアミノ酸配列において、またはそのDNAコード配列のレベルにおいて行われ得、置換後もなお、もとの性質を維持するタンパク質が生じ得る。従って、生物学的有用性の明らかな損失なしに、種々の改変が、本明細書において開示されたペプチドまたはこのペプチドをコードする対応するDNAにおいて行われ得る。

#### 【0085】

上記のような改変を設計する際に、アミノ酸の疎水性指数が考慮され得る。タンパク質における相互作用的な生物学的機能を与える際の疎水性アミノ酸指数の重要性は、一般に当該分野で認められている (Kyte, J および Doolittle, R. F. J. Mol. Biol. 157 (1): 105-132, 1982)。アミノ酸の疎水的性質は、生成したタンパク質の二次構造に寄与し、次いでそのタンパク質と他の分子 (例えば、酵素、基質、レセプター、DNA、抗体、抗原など) との相互作用を規定する。各アミノ酸は、それらの疎水性および電荷の性質に基づく疎水性指数を割り当てられる。それらは: イソロイシン (+4.5); バリン (+4.2); ロイシン (+3.8); フェニルアラニン (+2.8); システイン/シスチン (+2.5); メチオニン (+1.9); アラニン (+1.8); グリシン (-0.4); スレオニン (-0.7); セリン (-0.8); トリプトファン (-0.9); チロシン (-1.3); プロリン (-1.6); ヒスチジン (-3.2); グルタミン酸 (-3.5); グルタミン (-3.5); アスパラギン酸 (-3.5); アスパラギン (-3.5); リジン (-3.9); およびアルギニン (-4.5) である。

#### 【0086】

あるアミノ酸を、同様の疎水性指数を有する他のアミノ酸により置換して、そして依然として同様の生物学的機能を有するタンパク質 (例えば、酵素活性において等価なタンパク質) を生じさせ得ることが当該分野で周知である。このようなアミノ酸置換において、疎水性指数が±2以内であることが好ましく、±1以内であることがより好ましく、および±0.5以内であることがさらに好ましい。疎水性に基づくこのようなアミノ酸の置換は効率的であることが当該分野において理解される。

#### 【0087】

親水性指数もまた、保存的置換において考慮され得る。米国特許第4,554,101号に記載されるように、以下の親水性指数がアミノ酸残基に割り当てられている: アルギニン (+3.0); リジン (+3.0); アスパラギン酸 (+3.0±1); グルタミン酸 (+3.0±1); セリン (+0.3); アスパラギン (+0.2); グルタミン (+0.2); グリシン (0); スレオニン (-0.4); プロリン (-0.5±1); アラニン (-0.5); ヒスチジン (-0.5); システイン (-1.0); メチオニン (-1.3); バリン (-1.5); ロイシン (-1.8); イソロイシン (-1.8); チロシン (-2.3); フェニルアラニン (-2.5); およびトリプトファン (-3.4)。アミノ酸が同様の親水性指数を有しかつ依然として生物学的等価体を与え得る別のものに置換され得ることが理解される。このようなアミノ酸置換において、親水性指数が±2以内であることが好ましく、±1以内であることがより好ましく、および±0.5以内であることがさらに好ましい。

#### 【0088】

(系の情報、プロフィール、イベントおよび関連技術)

本明細書において系の「情報」とは、系を記述する任意の要素をいう。

#### 【0089】

本明細書において、ある系 (例えば、細胞、生物など) の「状態」とは、その系 (例えば、細胞、生物など) に関する任意の状態を指し、そのような状態としては、細胞であれば、例えば、分化状態、未分化状態、外来因子に対する細胞応答、時間の変位、細胞周期

、加齢状態、増殖状態など；生物であれば、脳波、心電図、脈拍、体温、血圧、MRI画像、体重、身長、血液組成（細胞組成、成分組成）など；経済系であれば、株価、為替、他の経済指標などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0090】

従って、本明細書において、ある状態に関する「指標」とは、その状態を表すための目印となる関数をいう。本明細書では、例えば、生物または細胞であれば、その生物または細胞内の種々の物理的指標（電位、生体内温度、移動速度・距離、局在化率、扁平率、伸長率、回転速度など）、化学的指標（ゲノム量、特定の遺伝子の転写産物（例えば、mRNA、翻訳タンパク質、翻訳後修飾されたタンパク質、イオン濃度、pHなどの量、代謝産物の量、イオン量など）、生物学的指標（個体差、進化速度、薬物応答など）など、あるいはその生物または細胞の環境、例えば、温度、湿度（例えば、絶対湿度、相対湿度など）、pH、塩濃度（例えば、塩全体の濃度または特定の塩の濃度）、栄養（例えば、ビタミン量、脂質量、タンパク質量、炭水化物量、金属イオン濃度など）、金属（例えば、金属全体の量または特定の金属（例えば、重金属、軽金属など）の濃度など）、ガス（例えば、ガス全体の量または特定のガス（例えば、酸素、二酸化炭素、水素など）の量）、有機溶媒（例えば、有機溶媒全体の量または特定の有機溶媒（例えば、エタノールなど）、DMSO、メタノールの量）、圧力（例えば、局所圧または全体の圧（気圧、水圧）など、粘性、流速（例えば、培地中に生物が存在する場合のその培地の流速、膜流動など）、光度（ある特定波長の光量など）、光波長（例えば、可視光のほか紫外線、赤外線なども含み得る）、電磁波、放射線、重力、張力、音波、対象となる生物とは異なる他の生物（例えば、寄生虫、病原菌、細菌、ウイルスなど）、化学薬品（例えば、医薬品、食品添加物、農薬、肥料、環境ホルモンなど）、抗生物質、天然物、精神的ストレス、物理的ストレスなどのような指標に対する反応性または耐性を、そのような状態に関する「指標」として使用することができる。

#### 【0091】

本明細書において、系に関する「プロファイル」とは、系の状態の測定の集合をいう。特に、細胞のプロファイルという場合は、プロファイルとは、ある細胞に関する指標を定量的に測定したものの測定値の集合あるいは連続であり得る。そのような指標には、外的刺激に対する応答、生物学的系における遺伝子発現レベル、転写レベル（転写制御配列の活性レベル）、特定の遺伝子をコードするmRNAの存在量、およびタンパク質発現レベルが含まれる。遺伝子をコードするmRNAおよび／またはタンパク質発現レベルなどの細胞の各種構成要素のレベルは、薬物による処置、他の細胞生物学的状態の刺激（perturbation）または振動に応答して変化することが知られている。したがって、複数のそのような細胞状態に関する指標の測定は、細胞の生物学的状態に対する刺激の効果に関する情報を豊富に含むことから、このプロファイルは、細胞の分析および詳細な解析においてますます重要となっている。哺乳動物細胞においては3万以上の異なる指標が存在する。従って、個々の細胞のプロファイルは通常複雑である。生物学的系の所定の状態のプロファイルは、しばしば、その生物学的系が刺激に付された後で測定される。そのような刺激としては、生物学的系と関係した実験的または環境的状态があり、例えば、生物学的系の薬物候補への暴露、外因性遺伝子の導入、時間の経過、系からの遺伝子の欠失、または培養条件の変更などがある。細胞構成要素の広範囲にわたる測定、つまり細胞における遺伝子の複製または転写、およびタンパク質の発現ならびにそれらの刺激に対する応答のプロファイルは、細胞自体の調査に加えて、薬物の効果の比較および検討、疾病の診断、患者の投薬法の最適化を含めて、広範な有用性がある。さらに、それらは基本的なライフサイエンスの研究においても有用である。このようなプロファイルは、種々の形態でデータとして生成され、提示される。そのような形態としては、数字と時間との関数の形態、グラフ形態、画像形態などが挙げられるがそれらに限定されない。したがって、プロファイルに関するデータは、ときに、「プロファイルデータ」と本明細書において称することがある。このようなデータ生成は、コンピュータにより容易に達成され得る。適切なプログラムのコード化もまた当該分野において周知の技術で実施され得る。当然であるが

、プロファイルは、他の系（例えば、経済学的系、社会科学的系）であっても同様に記述することができる。

#### 【0092】

本明細書において特に「時系列プロファイル」というとき、ある特定の細胞に関して言及するとき、その細胞に関するある指標の経時変化を示すプロファイルをいい、「時系列データ」という概念に包含される。そのような時系列データとしては、例えば、転写状態の時系列データ、発現状態（翻訳状態）の時系列データ、シグナル伝達の時系列データ、神経電位の時系列データなどがあるがそれらに限定されない。時系列データを生成するためには、ある指標（例えば、転写状態に関連する標識に起因する信号）を連続して記録し、プロファイル生成する必要がある。経時的に測定することは、連続的に測定することであるから、本明細書において「時系列プロファイル」は、連続プロファイルを包含する概念である。

#### 【0093】

本明細書において、「時系列データ」とは、ある指標に関するデータを時系列により表現したものをいう。従って、時系列データは、時系列データと概念が重複し得る。時系列データは、データの生成方法、取得方法または記録方法などに起因して、不連続データまたは連続データであり得る。本発明では、時系列データは、不連続データであっても連続データであってもよい。

#### 【0094】

本明細書において「プロファイル」と「データ」とは、一部重複して使用され得るが、プロファイルは、上述のように、測定値の集合を意味することから、データという概念に包含されるものである。

#### 【0095】

本明細書において「特徴的挙動」とは、観察者が任意に決定することができるデータの特定のパターンをいい、例えば、1階微分における変曲点などが挙げられるがそれらに限定されない。従って、特徴的挙動は、二次元的に表現することもでき、一次的に表現することもできる。

#### 【0096】

本明細書において系の「イベント」とは、細胞の状態の任意の変化およびそれに関連する事象をいう。したがって、系のデータ（時系列データ）自体とは明確に区別される。従来、このようばイベントに着目して系を記述した例は存在しない。そのようなイベントとしては、細胞を対象とする場合、例えば、細胞における分化状態の変化、細胞における外来因子に対する応答、細胞における細胞周期の変化、細胞における増殖状態の変化、細胞におけるアポトーシス状態の変化、細胞における環境変化に対する応答、細胞における加齢状態の変化および細胞などが挙げられるがそれらに限定されない。あるいは、生物を対象とする場合、脳波の変化、口臭の変化、精神上の変化、ひらめき、心筋梗塞、生死の状態、生命の誕生、快感、記憶などが挙げられるがそれらに限定されない。経済学的系においては、例えば、株価の暴騰、暴落、為替の急変などが挙げられるがそれらに限定されない。史実の変遷、国勢の推移、自己組織化などもまた、本発明の記述対象および分析対象として適切であることが理解される。

#### 【0097】

本明細書において系の「指標」とは、系の状態を記述する任意の指標をさし、細胞であれば、例えば、遺伝子発現レベル、遺伝子転写レベル、遺伝子の翻訳後修飾レベル、細胞内に存在する化学物質レベル、細胞内イオンレベル、細胞サイズ、生化学的プロセスレベルおよび生物物理学的プロセスレベルなどが挙げられるがそれらに限定されない。生物を対象とする場合、脳波レベル、心電位レベル、脈拍、血圧、血糖値、コレステロール値、中性脂肪値、覚醒レベル、 $\alpha$ 波、 $\beta$ 波などが挙げられるがそれらに限定されない。経済学的系を対象とする場合、株価、為替、他の経済指標（GDPなど）などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0098】

本明細書において「イベントタイミング」とは、イベントが生じたタイミングをいう。本明細書において「タイミング」とは、時間を表現する方法をいい、時点またはある時間の幅（時幅という）によって表すことができる。タイミングは、絶対時間で表しても良いし、相対時間で表しても良い。本明細書において「時点」とは、時間を表す方法をいい、実質的に1点で表現することができる時間をいう。通常時点といった場合は、時間の幅はないが、測定系に関する問題から、測定可能な最小限単位の時間の幅によって表され得る。本明細書において「時幅」とは、時間の観点である状態を記述する場合に、一定の期間の時間によって記述することをいう。そのような時幅としては、例えば、数秒、数分、数時間の時間によって記述すること、あるいは数日、数ヶ月、数年などもまた、系によっては時幅に含めることができる。当業者であれば、そのような時幅を適宜選択することができる。本明細書において、イベントディスクリプタのうち、特に、挙動が一致（例えば、特徴的挙動が同じ、時点が同じ、時幅が同じ、パターンが同じなど）するものを、一致イベントタイミングといい、一致イベントタイミングは、個々のイベントタイミングであってもよく、1群のイベントタイミングまたはそのパターンであってもよい。

#### 【0099】

本明細書において「イベントディスクリプタ」とは、イベントを記述するためのディスクリプタをいう。本明細書において「ディスクリプタ」とは、記述子ともいい、ある情報を記述するための方法およびそれにより表された表現物をいう。本明細書においては、「ディスクリプタ」は、「イベントディスクリプタ」を指すことがある。イベントディスクリプタは、電波、磁波、音、光、色、画像、数字、文字などならびにそれらの組み合わせによって表現することができる。

#### 【0100】

本発明の分析では、系またはそれに相互作用する因子に起因する情報を検出することができる限り、種々の検出方法および検出手段を用いることができる。そのような検出方法および検出手段としては、生物または細胞を対象とする場合、例えば、目視、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、レーザー光源を用いた読取装置、表面プラズモン共鳴（SPR）イメージング、電気信号、化学的または生化学的マーカーのいずれかあるいは複数種を用いる方法および手段を挙げることができるがそれらに限定されない。

#### 【0101】

本明細書においてある主体にとって「環境」（environment、Umgebung）とは、その主体に対するその外囲をいう。環境は、種々の構成要素、状態量が認められ、これらは環境要因といわれる、上記のような指標が例示される。生物学的系では、環境要因は、通常、非生物的环境要因と生物的环境要因とに大別され得る。非生物的环境要因（無機的环境）を物理的と化学的とに、あるいは気候的と土壌的とに区別することもある。こうした種々の環境要因の生物に対する作用は、各々が独立的に行われるとは限らず、互いに関連しあっている場合が多い。したがって、本明細書では、環境は、それぞれの要因ごとに観察してもよいし、環境要因の総体（種々の指標の総体）として認識されてもよい。このような環境を同一に保つことは従来困難であると考えられてきた。これは特に、細胞の維持が困難であること、細胞をうまく固定することができず、しかも、導入を目的とする遺伝子などの物質が細胞内に導入されることが困難であることに起因する。本発明は、少なくともこれらの1つを解決した。なお、本明細書において「同一の環境」とは、細胞にとって実質的に同一の環境であることを意味する。したがって、細胞が同様に増殖、分化などを行うことができる限り、そのような環境は同一の環境であるといえる。本明細書では、同一の環境とは、特定の刺激（例えば、外部刺激）を除き、他の指標が同一であることを意味する。

#### 【0102】

そのような環境を考慮する要因としては、生物学的系などの科学的系の場合、例えば、温度、湿度、pH、塩濃度、栄養、金属、ガス、有機溶媒、圧力、気圧、粘性、流速、光度、光波長、電磁波、放射線、重力、張力、音波、対象となる生物とは異なる他の生物（例えば、寄生虫）、化学薬品、抗生物質、天然物、化学的ストレスおよび物理的ストレス

からなる群より選択される少なくとも1つの因子を指標として包含する。社会科学的系の場合は、例えば、人口、資本金などの因子を指標として使用することができるがそれらに限定されない。

【0103】

ここで、温度としては、例えば、高温、低温、超高温（例えば、95℃など）、超低温（例えば、-80℃など）、150℃～-270℃のような広汎な温度が挙げられるがそれらに限定されない。

【0104】

湿度としては、例えば、相対湿度100%、相対湿度0%など0～100%の間の任意の点が挙げられるがそれらに限定されない。

【0105】

pHとしては、例えば、0～14の任意の点が挙げられるがそれらに限定されない。

【0106】

塩濃度としては、例えば、NaCl濃度（3%など）、他の塩の塩濃度0～100%のうちの任意の点が挙げられるがそれらに限定されない。

【0107】

栄養としては、例えば、タンパク質、グルコース、脂質、ビタミン、無機塩等が挙げられるがそれらに限定されない。

【0108】

金属としては、例えば、重金属（例えば、水銀、カドミウムなど）、鉛、金、ウラン、銀が挙げられるがそれらに限定されない。

【0109】

ガスとしては、例えば、酸素、窒素、二酸化炭素、一酸化炭素、一酸化窒素、およびそれらの混合物などが挙げられるがそれらに限定されない。

【0110】

有機溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、キシレン、プロパノールなどが挙げられるがそれらに限定されない。

【0111】

圧力としては、例えば、0～10トン/cm<sup>2</sup>の任意の点などが挙げられるがそれらに限定されない。

【0112】

気圧としては、例えば、0～100気圧の任意の点などが挙げられるがそれらに限定されない。

【0113】

粘性としては、例えば、水、グリセロールなど任意の流体またはそれらの混合物中の粘性が挙げられるがそれらに限定されない。

【0114】

流速としては、例えば、0～光速の任意の点などが挙げられるがそれらに限定されない。

【0115】

光度としては、例えば、暗黒～太陽光の間の一点などが挙げられるがそれらに限定されない。

【0116】

光波長としては、例えば、可視光線、紫外線（UV-A、UV-B、UV-Cなど）、赤外線（遠赤外線、近赤外線など）などの任意の波長が挙げられるがそれらに限定されない。

【0117】

電磁波としては、任意の波長のものが挙げられる。

【0118】

放射線としては、任意の強度のものが挙げられる。

## 【0119】

重力としては、地球上の任意の重力または無重力～地球上の重力の間の1点、あるいは地球上の重力以上の任意の一点が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0120】

張力としては、任意の強度のものが挙げられる。

## 【0121】

音波としては、任意の強度および波長のものが挙げられる

対象となる生物とは異なる他の生物としては、例えば、寄生虫、病原菌、昆虫、線虫が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0122】

化学薬品としては、例えば、塩酸、硫酸、苛性ソーダが挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0123】

抗生物質としては、例えば、ペニシリン、カナマイシン、ストレプトマイシン、キノロン等が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0124】

天然物としては、例えば、ふぐ毒、蛇毒、アルカロイド等が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0125】

物理的ストレスとしては、例えば、振動、騒音、電気、衝撃が挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0126】

本明細書において、環境は「環境指標」として提示される。環境指標は、培地（種類、組成）、pH、温度、湿度、CO<sub>2</sub>濃度、O<sub>2</sub>濃度、抗生物質の存否、ある特定栄養素の存否などを含むがそれらに限定されない。

## 【0127】

本明細書において「刺激」とは、外部から細胞に対して与えられる特異的な生活活動の発現または増強を喚起・誘発するような作用因子をいう。刺激としては、物理的刺激、化学的刺激、生物学的刺激、生化学的刺激、社会科学的刺激、経済学的刺激などが挙げられるがそれらに限定されない。物理刺激としては、例えば、光、電波、電流、圧力、音（振動）などが挙げられるがそれらに限定されない。化学的刺激としては、例えば、化学物質による刺激が挙げられ、例えば、抗生物質、栄養素、ビタミン、金属、イオン、酸、アルカリ、塩、緩衝剤などが挙げられるがそれらに限定されない。生物学的刺激としては、例えば、他の生物の存在（例えば、寄生生物の存在、細胞集団の密度など）が挙げられるがそれらに限定されない。生化学的刺激としては、細胞シグナル伝達因子の存在などが挙げられるがそれらに限定されない。社会科学的刺激とは、組織のリストラ、戦争、法改正などが挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0128】

本明細書において、刺激は「刺激指標」として提示され得る。刺激指標としては、上述の任意の刺激に対応する指標が利用され得る。本明細書では、刺激指標には、刺激を伝達するための因子（例えば、レポーター）が含まれることが理解されるべきである。そのようなレポーターとしては、細胞を対象とする場合、例えば、抗生物質に対するオンオフ、転写制御配列、放射能、蛍光物質などが挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0129】

本明細書において刺激に対する「応答」は、系がある刺激に対して有するすべての応答（例えば、系が細胞の場合、細胞の形状の変化、代謝変化、他の挙動の変化、シグナル伝達の変化など）を意味する。従って、例えば本発明において、種々のデータは、細胞動態データとして記録され得る。あるいは、上述のレポーターが利用されるときは、そのような刺激応答結果は、そのレポーターの生データであり得るか、あるいはそのレポーターのデータを変換したデータであり得る。

## 【0130】

本明細書において「転写制御配列」とは、遺伝子の転写レベルを調節することができる配列をいう。そのような配列は、少なくとも2ヌクレオチド長を有する。そのような配列としては、代表的に、プロモーター、エンハンサー、サイレンサー、ターミネーター、他のゲノム構造中構造遺伝子のフランキング配列およびエキソン以外のゲノム配列、ならびにエキソン中の配列などが挙げられるがそれらに限定されない。本発明において用いられる転写制御配列は、特定の種類に関するものではない。むしろ、転写制御配列として重要な情報は、その経時的な変動である。このような変動は、(細胞状態の変化) プロセスともいう。従って、本発明では、このような転写制御配列は、任意に選択することができる。そのような転写制御配列の中には、従来はマーカーとして使用されていなかったものを含んでいてもよい。好ましくは、転写制御配列は、転写因子に結合する能力を有する。

## 【0131】

本明細書において「転写因子」とは、遺伝子の転写の過程を調節する因子をいう。転写因子は、主として転写開始反応を調節する因子をさす。RNAポリメラーゼをDNA上のプロモーター領域に配置するために必要な基本転写因子群、および転写領域の上流や下流に存在するシス作用要素に結合してRNAの合成開始頻度を調節する各種の転写調節因子に大別される。

## 【0132】

基本転写因子群はRNAポリメラーゼの種類に応じて用意されているが、TATA結合タンパク質は全転写系に共通であるとされている。転写因子の種類は多岐にわたるが、通常、構造上DNA結合に必要な部分と転写活性化または抑制に必要な部分とからなることが多い。DNA結合部位をもちシス作用要素に結合することができる因子を総称してトランス作用因子ともいう。

## 【0133】

転写活性化または抑制に必要な部分は、他の転写因子や基本転写因子群との相互作用に関与しており、DNAや転写開始複合体の構造変化を通して転写調節を果たしていると考えられている。これら各部の構造上の特性から転写調節因子はいくつかのグループあるいはファミリーに分類され、発生または細胞分化において重要な役割をもつ因子も多い。

## 【0134】

そのような転写因子としては、例えば、STAT1、STAT2、STAT3、GAS、NFAT、Myc、AP1、CREB、NF $\kappa$ B、E2F、Rb、p53、RUNX1、RUNX2、RUNX3、Nkx-2、CF2-11、Skx-1、SRY、HFH-2、Oct-1、Oct-3、Sox-5、HNF-3b、PPAR $\gamma$ などが挙げられるがそれらに限定されない。

## 【0135】

本明細書において「ターミネーター」とは、通常遺伝子のタンパク質をコードする領域の下流に位置し、DNAがmRNAに転写される際の転写の終結、ポリA配列の付加に関与する配列をいう。ターミネーターは、mRNAの安定性に関与して遺伝子の発現量に影響を及ぼすことが知られている。

## 【0136】

本明細書において「プロモーター」とは、遺伝子の転写の開始部位を決定し、またその頻度を直接的に調節するDNA上の領域をいい、通常RNAポリメラーゼが結合して転写を始める塩基配列である。したがって、本明細書においてある遺伝子のプロモーターの働きを有する部分を「プロモーター部分」という。プロモーターの領域は、通常、推定タンパク質コード領域の第1エキソンの上流約2kbp以内の領域であることが多いので、DNA解析用ソフトウェアを用いてゲノム塩基配列中のタンパク質コード領域を予測すれば、プロモーター領域を推定することはできる。推定プロモーター領域は、構造遺伝子ごとに変動するが、通常構造遺伝子の上流にあるが、これらに限定されず、構造遺伝子の下流にもあり得る。好ましくは、推定プロモーター領域は、第一エキソン翻訳開始点から上流約2kbp以内に存在する。プロモーターとしては、例えば、構成的プロモーター、特異的



プロモーターおよび誘導性プロモーターなどが挙げられるがそれらに限定されない。

【0137】

本明細書において「エンハンサー」とは、目的遺伝子の発現効率を高めるために用いられる配列をいう。そのようなエンハンサーは当該分野において周知である。エンハンサーは複数個用いられ得るが1個用いられてもよいし、用いなくともよい。

【0138】

本明細書において「サイレンサー」とは、遺伝子発現を抑制し静止する機能を有する配列をいう。本発明では、サイレンサーとしてはその機能を有する限り、どのようなものを用いてもよく、サイレンサーを用いなくともよい。

【0139】

本明細書において「作動可能に連結された(る)」とは、所望の配列の発現(作動)がある転写翻訳調節配列(例えば、プロモーター、エンハンサー、サイレンサーなど)または翻訳調節配列の制御下に配置されることをいう。プロモーターが遺伝子に作動可能に連結されるためには、通常、その遺伝子のすぐ上流にプロモーターが配置されるが、必ずしも隣接して配置される必要はない。

【0140】

本明細書では、他のゲノム構造中構造遺伝子のフランキング配列およびエキソン以外のゲノム配列、ならびにエキソン中の配列もまた重要であり得る。例えば、上述の特定の名称が付された配列以外の構造遺伝子のフランキング配列もまた、「プロセス」という観点では、転写制御に関連することが充分予想される。従って、そのようなフランキング配列もまた、本明細書では、転写制御配列に含まれる。エキソン以外のゲノム配列およびエキソン中の配列もまた、「プロセス」という観点では、転写制御に関連することが充分予想される。従って、エキソン以外のゲノム配列およびエキソン中の配列もまた、本明細書では、転写制御配列に含まれる。

【0141】

本明細書において「RNAi」とは、RNA interferenceの略称で、二本鎖RNA(dsRNAともいう)のようなRNAiを引き起こす因子を細胞に導入することにより、相同なmRNAが特異的に分解され、遺伝子産物の合成が抑制される現象およびそれに用いられる技術をいう。本明細書においてRNAiはまた、場合によっては、RNAiを引き起こす因子と同義に用いられ得る。

【0142】

本明細書において「RNAiを引き起こす因子」とは、RNAiを引き起こすことができるような任意の因子をいう。本明細書において「遺伝子」に対して「RNAiを引き起こす因子」とは、その遺伝子に関するRNAiを引き起こし、RNAiがもたらす効果(例えば、その遺伝子の発現抑制など)が達成されることをいう。そのようなRNAiを引き起こす因子としては、例えば、標的遺伝子の核酸配列の一部に対して少なくとも約70%の相同性を有する配列またはストリンジェントな条件下でハイブリダイズする配列を含む、少なくとも10ヌクレオチド長の二本鎖部分を含むRNAまたはその改変体が挙げられるがそれらに限定されない。ここで、この因子は、好ましくは、3'突出末端を含み、より好ましくは、3'突出末端は、2ヌクレオチド長以上のDNA(例えば、2~4ヌクレオチド長のDNAであり得る。

【0143】

理論に束縛されないが、RNAiが働く機構として考えられるものの一つとして、dsRNAのようなRNAiを引き起こす分子が細胞に導入されると、比較的長い(例えば、40塩基対以上)RNAの場合、ヘリカーゼドメインを持つダイサー(Dicer)と呼ばれるRNaseIII様のヌクレアーゼがATP存在下で、その分子を3'末端から約20塩基対ずつ切り出し、短鎖dsRNA(siRNAとも呼ばれる)を生じる。本明細書において「siRNA」とは、short interfering RNAの略称であり、人工的に化学合成されるかまたは生化学的に合成されたものか、あるいは生物体内で合成されたものか、あるいは約40塩基以上の二本鎖RNAが体内で分解されてできた1



0塩基対以上の短鎖二本鎖RNAをいい、通常、5'-リン酸、3'-OHの構造を有しており、3'末端は約2塩基突出している。このsiRNAに特異的なタンパク質が結合して、RISC(RNA-induced-silencing-complex)が形成される。この複合体は、siRNAと同じ配列を有するmRNAを認識して結合し、RNaseIII様の酵素活性によってsiRNAの中央部でmRNAを切断する。siRNAの配列と標的として切断するmRNAの配列の関係については、100%一致することが好ましい。しかし、siRNAの中央から外れた位置についての塩基の変異については、完全にRNAiによる切断活性がなくなるのではなく、部分的な活性が残存する。他方、siRNAの中央部の塩基の変異は影響が大きく、RNAiによるmRNAの切断活性が極度に低下する。このような性質を利用して、変異をもつmRNAについては、その変異を中央に配したsiRNAを合成し、細胞内に導入することで特異的に変異を含むmRNAだけを分解することができる。従って、本発明では、siRNAそのものをRNAiを引き起こす因子として用いることができるし、siRNAを生成するような因子(例えば、代表的に約40塩基以上のdsRNA)をそのような因子として用いることができる。

#### 【0144】

また、理論に束縛されることを希望しないが、siRNAは、上記経路とは別に、siRNAのアンチセンス鎖がmRNAに結合してRNA依存性RNAポリメラーゼ(RdRP)のプライマーとして作用し、dsRNAが合成され、このdsRNAが再びダイサーの基質となり、新たなsiRNAを生じて作用を増幅することも企図される。従って、本発明では、siRNA自体およびsiRNAが生じるような因子もまた、有用である。実際に、昆虫などでは、例えば35分子のdsRNA分子が、1,000コピー以上ある細胞内のmRNAをほぼ完全に分解することから、siRNA自体およびsiRNAが生じるような因子が有用であることが理解される。

#### 【0145】

本発明においてsiRNAと呼ばれる、約20塩基前後(例えば、代表的には約21~23塩基長)またはそれ未満の長さの二本鎖RNAを用いることができる。このようなsiRNAは、細胞に発現させることにより遺伝子発現を抑制し、そのsiRNAの標的となる病原遺伝子の発現を抑えることから、疾患の治療、予防、予後などに使用することができる。

#### 【0146】

本発明において用いられるsiRNAは、RNAiを引き起こすことができる限り、どのような形態を採っていてもよい。

#### 【0147】

別の実施形態において、本発明のRNAiを引き起こす因子は、3'末端に突出部を有する短いヘアピン構造(shRNA; short hairpin RNA)であり得る。本明細書において「shRNA」とは、一本鎖RNAで部分的に回文状の塩基配列を含むことにより、分子内で二本鎖構造をとり、ヘアピンのような構造となる約20塩基対以上の分子をいう。そのようなshRNAは、人工的に化学合成される。あるいは、そのようなshRNAは、センス鎖およびアンチセンス鎖のDNA配列を逆向きに連結したヘアピン構造のDNAをT7 RNAポリメラーゼによりインビトロでRNAを合成することによって生成することができる。理論に束縛されることは希望しないが、そのようなshRNAは、細胞内に導入された後、細胞内で約20塩基(代表的には例えば、21塩基、22塩基、23塩基)の長さに分解され、siRNAと同様にRNAiを引き起こし、本発明の処置効果があることが理解されるべきである。このような効果は、昆虫、植物、動物(哺乳動物を含む)など広汎な生物において発揮されることが理解されるべきである。このように、shRNAは、siRNAと同様にRNAiを引き起こすことから、本発明の有効成分として用いることができる。shRNAはまた、好ましくは、3'突出末端を有し得る。二本鎖部分の長さは特に限定されないが、好ましくは約10ヌクレオチド長以上、より好ましくは約20ヌクレオチド長以上であり得る。ここで、3'突出末端は、好

ましくはDNAであり得、より好ましくは少なくとも2ヌクレオチド長以上のDNAであり得、さらに好ましくは2~4ヌクレオチド長のDNAであり得る。

#### 【0148】

本発明において用いられるRNAiを引き起こす因子は、人工的に合成した（例えば、化学的または生化学的）ものでも、天然に存在するものでも用いることができ、この両者の間で本発明の効果に本質的な違いは生じない。化学的に合成したものでは、液体クロマトグラフィーなどにより精製をすることが好ましい。

#### 【0149】

本発明において用いられるRNAiを引き起こす因子は、インビトロで合成することもできる。この合成系において、T7 RNAポリメラーゼおよびT7プロモーターを用いて、鋳型DNAからアンチセンスおよびセンスのRNAを合成する。これらをインビトロでアニーリングした後、細胞に導入すると、上述のような機構を通じてRNAiが引き起こされ、本発明の効果が達成される。ここでは、例えば、リン酸カルシウム法でそのようなRNAを細胞内に導入することができる。

#### 【0150】

本発明のRNAiを引き起こす因子としてはまた、mRNAとハイブリダイズし得る一本鎖、あるいはそれらのすべての類似の核酸アナログのような因子も挙げられる。そのような因子もまた、本発明の処置方法および組成物において有用である。

#### 【0151】

本明細書において「経時的」とは、「時系列」と交換可能に用いられ、時間の経過に対して何らかの行為または現象を関連付けることをいう。

#### 【0152】

本明細書において「モニター」とは、少なくとも1つの指標（例えば、転写に起因する標識信号など）を指標に、細胞の状態を観測することをいう。好ましくは、モニターは、検出機器または計測機器などの機器装置を用いて行われる。より好ましくは、このような機器は、データを記録および／または処理するためにコンピュータに接続される。モニターは、固相支持体（例えば、アレイ、プレートなど）の画像データを得る工程を含み得る。

。

#### 【0153】

本明細書において「リアルタイム」とは、ある状態が、実質的に同時に別の形態で表示される（例えば、ディスプレイ上の画像としてあるいはデータ処理されたグラフとして）ことをいう。そのような場合、リアルタイムは、データ処理にかかる時間だけタイムラグが生じるが、このようなタイムラグは、実質的に無視できる場合は、リアルタイムに包含される。そのようなタイムラグは、通常10秒以内であり、好ましくは1秒以内であり得るが、それらに限定されず、用途によっては、10秒を超える場合もまたリアルタイムと称することがある。本明細書では、通常、上記のような程度の時差の場合は、時点の範囲内に包含する。

#### 【0154】

本明細書において系の状態の「判定」は、種々の方法を用いて行うことができる。そのような方法は、数理的処理（例えば、信号処理法、多変量解析など）、経験的処理、位相の変化などを包含するが、それらに限定されない。

#### 【0155】

本明細書において「差分」とは、あるプロファイルについて、コントロールプロファイル（例えば、刺激のない場合）の値を差し引いて提示するような数理的処理をいう。

#### 【0156】

本明細書において「位相」とは、プロファイルについて言及されるとき、そのプロファイルが基準点（通常0とする）より増えているかまたは減っているかを判定し、それぞれ+または-として表現することおよびそれによる解析をいう。

#### 【0157】

本明細書において「変曲点」とは、曲線の曲率の符号が変わり、一方側に凸から凹に変

わる点をいう。具体的には、関数のグラフで 2 階導関数が 0 になる点を指す。本明細書では、変曲点は、イベントタイミングとして重要な意義を有し得る。

#### 【0158】

本明細書において、ある系に関し、プロファイル（例えば、時系列データ）、時系列データ、イベントタイミングなどのイベントディスクリプタと系の状態との「関連付け」とは、あるプロファイル（例えば、時系列データ）またはその変化の特定の情報を、系の状態に対応付けることをいい、そのような関係を相関関係という。従来、プロファイル（例えば、時系列データ）と系の状態との間の関連付けることは、実質的に不可能であり、そのような関係は知られていなかったことから、本発明において、そのような関連付けを行うことができることは格別の効果といえる。しかも、本発明によって、関連付けを簡単に行うことができるようになった。

#### 【0159】

本明細書において、関連付けは、少なくとも 1 つのイベントディスクリプタと、系（例えば、細胞、組織、臓器または生体）の状態の変化（例えば、親和性、薬剤耐性）とを関連付けること、例えば、あるイベントディスクリプタと、系の状態の少なくとも 1 つの指標とを定量的または定性的に対応付けることによって行うことができる。関連付けに使用される少なくとも 1 つのイベントディスクリプタの数は、関連付けが行うことができる限り少ない数であってよく、通常少なくとも 1 つ、好ましくは少なくとも 2 つ、より好ましくは少なくとも 3 つであり得るがそれらに限定されない。本発明では、少なくとも 2 つ、好ましくは少なくとも 3 つの少なくとも 1 つのイベントディスクリプタを特定することによって、ある系の特定情報を抽出し分析するに充分であることが判明した。そのような効果は、点で見ていた従来のプロファイリングまたはアッセイでは予測不可能であったことであり、本発明によって初めてもたらされた格別の効果といえる。このような場合、少なくとも 1 つのイベントディスクリプタと、系の状態とを対応付ける場合は、行列式を利用して数学的处理を行ってもよい。あるいは、遺伝的アルゴリズムのようなアルゴリズムを用いても良い。本発明のイベントディスクリプタは、文字列としてシークエンスとして表現することが可能であるから、文字列に関する一般的な分析方法を用いることが可能である。しかし、本発明の技術を用いれば、実質的には、任意の 1 つの指標を選択し、イベントディスクリプタを取得するだけで、その系の状態をかなり理解することが可能である。

#### 【0160】

関連付けの具体的方法としては、例えば、信号処理法（ウェーブレットなどによる）、多変量解析（クラスター解析など）などを利用する方法が挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0161】

本明細書において「遺伝的アルゴリズム（GA）」とは、進化において中心課題である環境への適応現象を、遺伝的な情報処理として捉えた最適化のためのアルゴリズムであり、総合進化理論体系の中の分子のプロセスである。すなわち、遺伝的アルゴリズムは、生物にみられる目標の認識、環境との相互作用、記憶保存の性質を複合的に組み合わせたときに生じる自己組織化という学習に基づいた、適応のためのアルゴリズムであって、その情報の基盤を遺伝においたものである。

#### 【0162】

遺伝的アルゴリズムは、生物が利用する有性生殖および自然選択という 2 つのプロセスを利用する。生物は、有性生殖において、精子と卵子との受精に代表されるように、相同染色体において対合を起こす。次いで、染色体の任意の地点で交叉が起き、遺伝子の交換すなわち遺伝子組換えが起きる。遺伝子組換えは、突然変異よりも有効かつ効率的な情報の多様化を達成する。自然選択において、有性生殖などによって多様化した個体群のいずれを残して次世代の生存生物すなわち適応生物とするかが決定される。遺伝的アルゴリズムの特徴として、従来のアルゴリズムとは異なり、局所解に落ち込む危険性が大幅に回避されることが挙げられる。

#### 【0163】

遺伝的アルゴリズムの基本スキームを説明する。遺伝的アルゴリズムは全体として、大別して次の8つのプロセスを含む。

**【0164】**

- (1) 遺伝子型の決定処理
- (2) 集団発生処理
- (3) 個体の評価処理
- (4) 淘汰(削除)処理
- (5) 増殖処理
- (6) 交叉(組換え)処理
- (7) 突然変異処理
- (8) 群評価処理。

**【0165】**

(2) で生成した集団を (3) および (4) によって淘汰し、(5) ~ (7) によって多様化し、得られた解を (8) で評価してその結果に応じて (3) ~ (7) (本明細書において1「世代」と呼ぶ) を繰り返すという新個体生成および世代交代が遺伝的アルゴリズムの基本的スキームである。このように遺伝的アルゴリズムは、課題となる事象の集団(最適解領域; 単一解ではなく複数の解の区域) を人工的に進化(すなわち、最適適応) させて、集団全体として真の最適値へ近づける。ここで、(4) ~ (7) の処理は、1つ以上が省略されていてもよい。

**【0166】**

次いで、遺伝的アルゴリズムの各処理について解説する。

**【0167】**

- (1) 遺伝子型の決定処理

この処理では、遺伝子型を決定する処理を行う。事象またはシステムのモデル化(すなわち、事象の構成要素への分解、定義、および要素関係の定義) およびモデルの記号表現であるので、DNA およびアミノ酸で記述することができる。代表的には二進数表現(ビット)、数値、文字などが挙げられるがこれらに限定されない。事象のモデル化がこのような記号表現に不向きであれば、そのような事象はGAに適合しない。

**【0168】**

- (2) 集団発生処理

多様性の生成処理を行う。基本的には、小さな違いを有する個体を多数発生させる。ランダム法およびルール法がある。ランダム法は、初期値が乱数発生に基づく。他方、ルール法では、初期値は一定基準に基づく。

**【0169】**

この処理では、設定されている環境に適応度が高いものから低いものへのランキングを行う。蛋白質についての評価パラメータとしては、例えば、経験的分子力学ポテンシャル、半経験的量子力学ポテンシャル、非経験的量子力学ポテンシャル、電磁気学的ポテンシャル、溶媒和ポテンシャル、構造エントロピー、pI (等電点) などが挙げられるがこれらに限定されない。これらの評価パラメータは、蛋白質の生化学的性質と直接または間接の関連を有し得る。

**【0170】**

- (4) 淘汰(削除)処理

淘汰処理とは、(3) の評価関数での評価値に基づいて、次期世代に残す個体を選別する処理である。従って、ここでは、評価関数での評価に従って個体が削除される。淘汰は、その削除の様式によって大きく3つに分類される。

**【0171】**

- (a) ランダム方式(ルーレット方式): 個体を、適応度の数値による足切りの選択を最初に行い、その範囲内でランダムに選択する方式;
- (b) 適応度順位方式(ランキング方式): 適応度の数値による足切りの選択ではなく、所属する個体群での、適応度順に並べた場合の順位によって選択確率を決めており、そ

の確率に基づいて選択する方式；および

(c) 高適応度抜粋方式（エリート保存方式）：所属する群の中で、適応度が最大の個体を無条件で選択する方式。

【0172】

(5) 増殖処理

この処理において、(4)での淘汰処理によって減少した個体数を増殖処理する。増殖処理は、予め決定した様式に従って、淘汰後の個体総数から一定の割合で個体を抽出して増殖処理することによって行われる。この処理によって、集団全体の適応度の平均値が上昇する、増殖処理は、例えば、評価値の高い個体を優先的に増殖させる処理、または残留した個体の割合に比例させて増殖させる処理などが挙げられる。

【0173】

(6) 交叉（組換え）処理

交叉処理とは、遺伝子組換えでの交叉事象に倣い、ある個体の特定の記号群を別の個体の対応する記号群と交換する処理をいう。淘汰処理のみの処理では、その集団における最高の評価値を超える評価値を有する個体は生じないが、本処理によって、新たな高評価値を有する個体が生成する可能性がある。

【0174】

交叉には大きく分けて、1点交叉法、多点交叉法、一様交叉法、順位交叉法、循環交叉法、部分的交叉法などがある。

【0175】

(7) 突然変異処理

突然変異処理とは、個体の特定部位を一定の確率で変化させる処理をいう。変化種は、全ての天然型アミノ酸（20種類）であっても、特定のアミノ酸種から選択される群でもよい。また、変化種は、非天然型アミノ酸または修飾されたアミノ酸を含み得る。淘汰または交叉の処理では、生じる最高値は初期値に拘束される。突然変異によって、初期値に依存しない高適合度の個体を生成することができる。突然変異には、その様式によって、転座方式、重複方式、逆位方式、挿入方式、欠失方式などがある。

【0176】

(8) 生物集団の評価処理

この処理において、上記の処理によって得られた個体集団を、一定の特性パラメータによって評価処理する。ここで、上記のプロセスを反復するか否かの収量条件が判定される。

【0177】

このような処理を、何世代かのルーチンで繰り返すことにより、遺伝的アルゴリズムが達成される。

【0178】

相関付けは、あらかじめ行ってもよいが、細胞の判定ごとにコントロールを使用し行ってもよい。

【0179】

本明細書において「外来因子」とは、ある系について言及するとき、その系において通常内部に存在しない因子（例えば、物質、社会的要因、ストレス、エネルギー、法的要因など）をいう。本明細書において「因子」としては、意図する目的を達成することができる限りどのような物質または他の要素（例えば、電離線、放射線、光、音波などのエネルギー、事象）でもあってもよい。生物学的系について言及する場合、そのような物質としては、例えば、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸（例えば、cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、またはmRNA、RNAiのようなRNAを含む）、ポリサッカリド、オリゴサッカリド、脂質、有機低分子（例えば、ホルモン、リガンド、情報伝達物質、有機低分子、コンビナトリアルケミストリで合成された分子、医薬品として利用され得る低分子（例えば、低分子リガンドなど）など）、これらの複合分子が挙げられるがそれらに限定さ

れない。外来因子は、1つ用いられてもよいが、2つ以上の組み合わせを用いてもよい。本明細書において外来因子としては、温度変化、湿度変化、電磁波、電位差、可視光線、赤外線、紫外線、X線、化学物質、圧力、重力変化、ガス分圧および浸透圧などが挙げられるがそれらに限定されない。1つの好ましい実施形態において、外来因子は、生体分子または化学合成物であり得る。

#### 【0180】

(生体分子・物質)

本明細書において使用される用語「生体分子」とは、生体に関連する分子をいう。本明細書において「生体」とは、生物学的な有機体をいい、動物、植物、菌類、ウイルスなどを含むがそれらに限定されない。従って、本明細書では生体分子は、生体から抽出される分子を包含するが、それに限定されず、生体に影響を与え得る分子であれば生体分子の定義に入る。したがって、コンビナトリアルケミストリで合成された分子、医薬品として利用され得る低分子（たとえば、低分子リガンドなど）もまた生体への効果が意図され得るかぎり、生体分子の定義に入る。そのような生体分子には、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、ヌクレオチド、核酸（例えば、cDNA、ゲノムDNAのようなDNA、mRNAのようなRNAを含む）、ポリサッカライド、オリゴサッカライド、脂質、低分子（例えば、ホルモン、リガンド、情報伝達物質、有機低分子など）、これらの複合分子（糖脂質、糖タンパク質、リボタンパク質など）などが包含されるがそれらに限定されない。生体分子にはまた、細胞への導入が企図される限り、細胞自体、組織の一部も包含され得る。通常、生体分子は、核酸、タンパク質、脂質、糖、プロテオリピッド、リボプロテイン、糖タンパク質およびプロテオグリカンなどであり得る。好ましくは、生体分子は、核酸（DNAまたはRNA）またはタンパク質を含む。別の好ましい実施形態では、生体分子は、核酸（例えば、ゲノムDNAまたはcDNA、あるいはPCRなどによって合成されたDNA）である。他の好ましい実施形態では、生体分子はタンパク質であり得る。好ましくは、そのような生体分子は、ホルモンまたはサイトカインであり得る。

#### 【0181】

本明細書において「化合物」とは、通常の化学技術を用いて合成され得るすべての物質をいう。そのような合成技術は、当該分野において周知であり、当業者は、適宜そのような技術を組み合わせて化合物を製造することができる。

#### 【0182】

本明細書において使用される「サイトカイン」は、当該分野において用いられる最も広義の意味と同様に定義され、細胞から産生され同じまたは異なる細胞に作用する生理活性物質をいう。サイトカインは、一般にタンパク質またはポリペプチドであり、免疫応答の制御作用、内分泌系の調節、神経系の調節、抗腫瘍作用、抗ウイルス作用、細胞増殖の調節作用、細胞分化の調節作用などを有する。本明細書では、サイトカインはタンパク質形態または核酸形態あるいは他の形態であり得るが、実際に作用する時点においては、サイトカインは通常はタンパク質形態を意味する。本明細書において用いられる「増殖因子」とは、細胞の増殖を促進または制御する物質をいう。増殖因子は、成長因子または発育因子ともいわれる。増殖因子は、細胞培養または組織培養において、培地に添加されて血清高分子物質の作用を代替し得る。多くの増殖因子は、細胞の増殖以外に、分化状態の制御因子としても機能することが判明している。サイトカインには、代表的には、インターロイキン類、ケモカイン類、コロニー刺激因子のような造血因子、腫瘍壊死因子、インターフェロン類が含まれる。増殖因子としては、代表的には、血小板由来増殖因子（PDGF）、上皮増殖因子（EGF）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、肝実質細胞増殖因子（HGF）、血管内皮増殖因子（VEGF）のような増殖活性を有するものが挙げられる。

#### 【0183】

本明細書において使用される「ホルモン」とは、当該分野において通常用いられる最も広い意味と同じ意味で用いられ、動植物の特定の器官または細胞で作られ、産出される部位からは隔たった器官にその特異的な生理作用をあらわす生理的有機化合物をいう。その

ようなホルモンとしては、成長ホルモン、性ホルモン、甲状腺ホルモンなどが挙げられるがそれらに限定されない。そのようなホルモンは、一部、上記サイトカインとそのさす範囲が重複し得る。

#### 【0184】

本明細書において「アクチン作用物質」とは、細胞内のアクチンに対して直接的または間接的に相互作用して、アクチンの形態または状態を変化させる機能を有する物質をいう。そのような物質としては、例えば、細胞外マトリクスタンパク質（例えば、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニンなど）が挙げられるがそれらに限定されない。そのようなアクチン作用物質には、以下のようなアッセイによって同定される物質が含まれる。本明細書において、アクチンへの相互作用の評価は、アクチン染色試薬（Molecular Probes, Texas Red-X phalloidin）などによりアクチンを可視化した後、顕鏡し、アクチン凝集や細胞伸展を観察することによってアクチンの凝集、再構成および／または細胞伸展速度の向上という現象が確認されることによって判定される。これらの判定は、定量的または定性的に行われ得る。このようなアクチン作用物質は、トランスフェクションの効率を上昇させるために本発明において利用される。本発明において用いられるアクチン作用物質が生体に由来する場合、その由来は何でもよく、例えば、ヒト、マウス、ウシなどの哺乳動物種があげられる。

#### 【0185】

本明細書において「細胞接着因子」もしくは「細胞接着分子」（Cell adhesion molecule）または「接着因子」もしくは「接着分子」とは、互換可能に使用され、2つ以上の細胞の互いの接近（細胞接着）または基質と細胞との間の接着を媒介する分子をいう。一般には、細胞と細胞の接着（細胞間接着）に関する分子（cell-cell adhesion molecule）と、細胞と細胞外マトリックスとの接着（細胞-基質接着）に関与する分子（cell-substrate adhesion molecule）に分けられる。本発明の組織片では、いずれの分子も有用であり、有効に使用することができる。従って、本明細書において細胞接着分子は、細胞-基質接着の際の基質側のタンパク質を包含するが、本明細書では、細胞側のタンパク質（例えば、インテグリンなど）も包含され、タンパク質以外の分子であっても、細胞接着を媒介する限り、本明細書における細胞接着分子または細胞接着分子の概念に入る。

#### 【0186】

細胞間接着に関しては、カドヘリン、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する多くの分子（NCAM、L1、ICAM、ファシクリンII、IIIなど）、セレクチンなどが知られており、それぞれ独特な分子反応により細胞膜を結合させることも知られている。

#### 【0187】

他方、細胞-基質接着のために働く主要な細胞接着分子はインテグリンで、細胞外マトリックスに含まれる種々のタンパク質を認識し結合する。これらの細胞接着分子はすべて細胞膜表面にあり、一種のレセプター（細胞接着受容体）とみなすこともできる。従って、細胞膜にあるこのようなレセプターもまた本発明の組織片において使用することができる。そのようなレセプターとしては、例えば、 $\alpha$ インテグリン、 $\beta$ インテグリン、CD44、シンデカンおよびアグリカンなどが挙げられるがそれらに限定されない。細胞接着に関する技術は、上述のものほかの知見も周知であり、例えば、細胞外マトリックス-臨床への応用- メディカルレビュー社に記載されている。

#### 【0188】

ある分子が細胞接着分子であるかどうかは、生化学的定量（SDS-PAGE法、標識コラーゲン法）、免疫学的定量（酵素抗体法、蛍光抗体法、免疫組織学的検討）PDR法、ハイブリダイゼーション法などのようなアッセイにおいて陽性となることを決定することにより判定することができる。このような細胞接着分子としては、コラーゲン、インテグリン、フィブロネクチン、ラミニン、ビトロネクチン、フィブリノゲン、免疫グロブリンスーパーファミリー（例えば、CD2、CD4、CD8、ICM1、ICAM2、VCA



M1)、セレクチン、カドヘリンなどが挙げられるがそれに限定されない。このような細胞接着分子の多くは、細胞への接着と同時に細胞間相互作用による細胞活性化の補助シグナルを細胞内に伝達する。そのような補助シグナルを細胞内に伝達することができるかどうかは、生化学的定量(SDS-PAGE法、標識コラーゲン法)、免疫学的定量(酵素抗体法、蛍光抗体法、免疫組織学的検討)PDR法、ハイブリダイゼーション法というアッセイにおいて陽性となることを決定することにより判定することができる。

#### 【0189】

細胞接着分子としては、例えば、カドヘリン、免疫グロブリンスーパーファミリー分子(CD 2、LFA-3、ICAM-1、CD2、CD4、CD8、ICM1、ICAM2、VCAM1など)；インテグリンファミリー分子(LFA-1、Mac-1、gpIbIIIIa、p150、95、VLA1、VLA2、VLA3、VLA4、VLA5、VLA6など)；セレクチンファミリー分子(L-セレクチン、E-セレクチン、P-セレクチンなど)などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0190】

本明細書において「細胞外マトリクスタンパク質」とは「細胞外マトリクス」のうちタンパク質であるものをいう。本明細書において「細胞外マトリクス」(ECM)とは「細胞外基質」とも呼ばれ、当該分野において通常用いられる意味と同様の意味で用いられ、上皮細胞、非上皮細胞を問わず体細胞(somatic cell)の間に存在する物質をいう。細胞外マトリクスは、組織の支持だけでなく、すべての体細胞の生存に必要な内部環境の構成に関与する。細胞外マトリクスは一般に、結合組織細胞から産生されるが、一部は上皮細胞や内皮細胞のような基底膜を保有する細胞自身からも分泌される。線維成分とその間を満たす基質とに大別され、線維成分としては膠原線維および弾性線維がある。基質の基本構成成分はグリコサミノグリカン(酸性ムコ多糖)であり、その大部分は非コラーゲン性タンパクと結合してプロテオグリカン(酸性ムコ多糖-タンパク複合体)の高分子を形成する。このほかに、基底膜のラミニン、弾性線維周囲のミクロフィブリル(microfibril)、線維、細胞表面のフィブロネクチンなどの糖タンパクも基質に含まれる。特殊に分化した組織でも基本構造は同一で、例えば硝子軟骨では軟骨芽細胞によって特徴的に大量のプロテオグリカンを含む軟骨基質が産生され、骨では骨芽細胞によって石灰沈着が起こる骨基質が産生される。従って、本発明において用いられる細胞外マトリクスとしては、例えば、コラーゲン、エラスチン、プロテオグリカン、グリコサミノグリカン、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニン、弾性繊維、膠原繊維などが挙げられるがそれに限定されない。

#### 【0191】

本明細書において「レセプター」とは、細胞上または核内などに存在し、外界からの因子または細胞内の因子に対する結合能を有し、その結合によりシグナルが伝達される分子をいう。レセプターは通常タンパク質の形態をとる。レセプターの結合パートナーは、通常リガンドという。

#### 【0192】

本明細書において「アゴニスト」とは、ある生体作用物質(リガンド)のレセプターに結合し、その物質のもつ作用と同じ(あるいは類似の)作用を現わす因子をいう。

#### 【0193】

本明細書において「アンタゴニスト」とは、ある生体作用物質(リガンド)のレセプターへの結合に拮抗的に働き、それ自身はそのレセプターを介した生理作用を現わさない因子をいう。拮抗薬、遮断剤(ブロッカー)、阻害剤(インヒビター)などもこのアンタゴニストに包含される。

#### 【0194】

(デバイス・固相支持体)

本明細書において「デバイス」とは、装置の一部または全部を構成することができる部分をいい、支持体(好ましくは固相支持体)およびその支持体に担持されるべき標的物質などから構成される。そのようなデバイスとしては、チップ、アレイ、マイクロタイター



プレート、細胞培養プレート、シャーレ、フィルム、ビーズなどが挙げられるがそれらに限定されない。

**【0195】**

本明細書において使用される「支持体」は、生体分子のような物質を固定することができ材料 (material) をいう。支持体の材料としては、共有結合かまたは非共有結合のいずれかで、本発明において使用される生体分子のような物質に結合する特性を有するかまたはそのような特性を有するように誘導体化され得る、任意の固体材料が挙げられる。

**【0196】**

支持体として使用するためのそのような材料としては、固体表面を形成し得る任意の材料が使用され得るが、例えば、ガラス、シリカ、シリコン、セラミック、二酸化珪素、プラスチック、金属 (合金も含まれる)、天然および合成のポリマー (例えば、ポリスチレン、セルロース、キトサン、デキストラン、およびナイロン) などが挙げられるがそれらに限定されない。支持体は、複数の異なる材料の層から形成されていてもよい。例えば、ガラス、石英ガラス、アルミナ、サファイア、フォスファイト、酸化珪素、炭化珪素、窒化珪素などの無機絶縁材料を使用することができる。ポリエチレン、エチレン、ポリプロピレン、ポリイソブチレン、ポリエチレンテレフタレート、不飽和ポリエステル、含フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタール、アクリル樹脂、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、アセタール樹脂、ポリカーボネート、ポリアミド、フェノール樹脂、ユリア樹脂、エポキシ樹脂、メラミン樹脂、スチレン・アクリロニトリル共重合体、アクリロニトリルブタジエン共重合体、シリコーン樹脂、ポリフェニレンオキサイド、ポリスルホンなどの有機材料を用いることができる。本発明においてはまた、ニトロセルロース膜、ナイロン膜、PVDフ膜など、プロットングに使用される膜を用いることもできる。支持体を構成する材料が固相である場合、本明細書において特に「固相支持体」という。本明細書において、プレート、マイクロウェルプレート、チップ、スライドガラス、フィルム、ビーズ、金属 (表面) などの形態をとり得る。支持体はコーティングされていてもよく、コーティングされていなくてもよい。

**【0197】**

本明細書において「液相」とは、当該分野において通常用いられる意味と同じ意味で用いられ、通常、溶液中での状態をいう。

**【0198】**

本明細書において「固相」とは、当該分野において用いられる意味と同じ意味で用いられ、通常、固体の状態をいう。本明細書において液体および固体を総合して流体ということがある。

**【0199】**

本明細書において使用される「基板」とは、本発明のチップまたはアレイが構築される材料 (好ましくは固体) をいう。したがって、基板はプレートの概念に包含される。基板の材料としては、共有結合かまたは非共有結合のいずれかで、本発明において使用される生体分子に結合する特性を有するかまたはそのような特性を有するように誘導体化され得る、任意の固体材料が挙げられる。

**【0200】**

プレートおよび基板として使用するためのそのような材料としては、固体表面を形成し得る任意の材料が使用され得るが、例えば、ガラス、シリカ、シリコン、セラミック、二酸化珪素、プラスチック、金属 (合金も含まれる)、天然および合成のポリマー (例えば、ポリスチレン、セルロース、キトサン、デキストラン、およびナイロン) が挙げられるがそれらに限定されない。基板は、複数の異なる材料の層から形成されていてもよい。例えば、ガラス、石英ガラス、アルミナ、サファイア、フォスファイト、炭化珪素、酸化珪素、窒化珪素などの無機絶縁材料を使用できる。また、ポリエチレン、エチレン、ポリプロピレン、ポリイソブチレン、ポリエチレンテレフタレート、不飽和ポリエステル、含

フッ素樹脂、ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセタール、アクリル樹脂、ポリアクリロニトリル、ポリスチレン、アセタール樹脂、ポリカーボネート、ポリアミド、フェノール樹脂、ユリア樹脂、エポキシ樹脂、メラミン樹脂、スチレン・アクリロニトリル共重合体、アクリロニトリルブタジエ樹脂、メラミン樹脂、シリコン樹脂、ポリフェニレンオキサイド、ポリスルホン等の有  
機材料を用いることができる。基板として好ましい材質は、測定機器などの種々の指標によつて変動し、当業者は、上述のような種々の材料から適切なものを適宜選択することができる。トランスフェクションアレイのためには、スライドガラスが好ましい。好ましくは、そのような基材は、コーティングされ得る。

#### 【0201】

本明細書において「コーティング」とは、固相支持体または基板について用いられるとき、その固相支持体または基板の表面上にある物質の膜を形成させることおよびそのような膜をいう。コーティングは種々の目的で行われ、例えば、固相支持体および基板の品質向上（例えば、寿命の向上、耐酸性などの耐環境性の向上）、固相支持体または基板に結合されるべき物質の親和性の向上などを目的とすることが多い。そのようなコーティングのための物質としては、種々の物質が用いられ得、上述の固相支持体および基板自体に使用される物質のほか、DNA、RNA、タンパク質、脂質などの生体物質、ポリマー（例えば、ポリ-L-リジン、MAS（松浪硝子、岸和田、日本から入手可能）、疎水性フッ素樹脂）、シラン（APS（例えば、γ-アミノプロピルシラン））、金属（例えば、金など）が使用され得るがそれらに限定されない。そのような物質の選択は当業者の技術範囲内にあり、当該分野において周知の技術を用いて場合ごとく選択することができる。一つの好ましい実施形態では、そのようなコーティングは、ポリ-L-リジン、シラン、（例えば、エポキシシランまたはメルカプトシラン、APS（γ-アミノプロピルシラン））、MAS、疎水性フッ素樹脂、金のような金属を用いることが有利であり得る。このような物質は、細胞または細胞を含む物体（例えば、生体、臓器など）に適合する物質を用いることが好ましい。

#### 【0202】

本明細書において「チップ」または「マイクロチップ」は、互換可能に用いられ、多様な機能を持ち、システムの一部となる超小型集積回路をいう。チップとしては、例えば、DNAチップ、プロテインチップなどが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0203】

本明細書において「アレイ」とは、1以上（例えば、1000以上）の標的物質を含む組成物（例えば、DNA、タンパク質、トランスフェクト混合物）が整列されて配置されたパターンまたはパターンを有する基板（例えば、チップ）そのものをいう。アレイの中  
で、小さな基板（例えば、10×10mm上など）上にパターン化されているものはマイクロアレイというが、本明細書では、マイクロアレイとアレイとは互換可能に使用される。従つて、上述の基板より大きなものにパターン化されたものでもマイクロアレイと呼ぶことがある。例えば、アレイはそれ自身固相表面または膜に固定されている所望のトランスフェクト混合物のセットで構成される。アレイは好ましくは同一のまたは異なる抗体を少なくとも10<sup>2</sup>個、より好ましくは少なくとも10<sup>3</sup>個、およびさらに好ましくは少なくとも10<sup>4</sup>個、さらにより好ましくは少なくとも10<sup>5</sup>個を含む。これらの抗体は、好ましくは表面が125×80mm、より好ましくは10×10mm上に配置される。形式としては、96ウェルマイクロタイタープレート、384ウェルマイクロタイタープレートなどのマイクロタイタープレートの大きさのものから、スライドガラス程度の大きさのものが企図される。固定される標的物質を含む組成物は、1種類であっても複数種類であってもよい。そのような種類の数は、1個〜スポット数までの任意の数であり得る。例えば、約10種類、約100種類、約500種類、約1000種類の標的物質を含む組成物が固定され得る。

#### 【0204】

基板のような固相表面または膜には、上述のように任意の数の標的物質（例えば、抗体

のようなタンパク質)が配置され得るが、通常、基板1つあたり、 $10^8$ 個の生体分子まで、他の実施形態において $10^7$ 個の生体分子まで、 $10^6$ 個の生体分子まで、 $10^5$ 個の生体分子まで、 $10^4$ 個の生体分子まで、 $10^3$ 個の生体分子まで、または $10^2$ 個の生体分子までの個の生体分子が配置され得るが、 $10^8$ 個の生体分子を超える標的物質を含む組成物が配置されていてもよい。これらの場合において、基板の大きさはより小さいことが好ましい。特に、標的物質を含む組成物(例えば、抗体のようなタンパク質)のスポットの大きさは、単一の生体分子のサイズと同じ小さくあり得る(これは、 $1-2\text{ nm}$ の桁であり得る)。最小限の基板の面積は、いくつかの場合において基板上の生体分子の数によって決定される。本発明では、細胞への導入が企図される標的物質を含む組成物は、通常、 $0.01\text{ mm}-10\text{ mm}$ のスポット状に共有結合あるいは物理的相互作用によって配列固定されている。

#### 【0205】

アレイ上には、生体分子の「スポット」が配置され得る。本明細書において「スポット」とは、標的物質を含む組成物の一定の集合をいう。本明細書において「スポットティング」とは、ある標的物質を含む組成物のスポットをある基板またはプレートに作製することをいう。スポットティングはどのような方法でも行うことができ、例えば、ピペッティングなどによって達成され得、あるいは自動装置で行うこともでき、そのような方法は当該分野において周知である。

#### 【0206】

本明細書において使用される用語「アドレス」とは、基板上のユニークな位置をいい、他のユニークな位置から弁別可能であり得るものをいう。アドレスは、そのアドレスを伴うスポットとの関連づけに適切であり、そしてすべての各々のアドレスにおける存在物が他のアドレスにおける存在物から識別され得る(例えば、光学的)、任意の形状を採り得る。アドレスを定める形は、例えば、円状、楕円状、正方形、長方形であり得るか、または不規則な形であり得る。したがって、「アドレス」は、抽象的な概念を示し、「スポット」は具体的な概念を示すために使用され得るが、両者を区別する必要がない場合、本明細書においては、「アドレス」と「スポット」とは互換的に使用され得る。

#### 【0207】

各々のアドレスを定めるサイズは、とりわけ、その基板の大きさ、特定の基板上のアドレスの数、標的物質を含む組成物の量および/または利用可能な試薬、微粒子のサイズおよびそのアレイが使用される任意の方法のために必要な解像度の程度に依存する。大きさは、例えば、 $1-2\text{ nm}$ から数 $\text{cm}$ の範囲であり得るが、そのアレイの適用に一致した任意の大きさが可能である。

#### 【0208】

アドレスを定める空間配置および形状は、そのマイクロアレイが使用される特定の適用に適合するように設計される。アドレスは、密に配置され得、広汎に分散され得るか、または特定の型の分析物に適切な所望のパターンへとサブグループ化され得る。

#### 【0209】

マイクロアレイについては、ゲノム機能研究プロトコル(実験医学別冊 ポストゲノム時代の実験講座1)、ゲノム医科学とこれからのゲノム医療(実験医学増刊)などに広く概説されている。

#### 【0210】

マイクロアレイから得られるデータは膨大であることから、クローンとスポットとの対応の管理、データ解析などを行うためのデータ解析ソフトウェアが重要である。そのようなソフトウェアとしては、各種検出システムに付属のソフトウェアが利用可能である(Ermolaeva Oら(1998) Nat. Genet. 20:19-23)。また、データベースのフォーマットとしては、例えば、Affymetrixが提唱しているGATC(genetic analysis technology consortium)と呼ばれる形式が挙げられる。

#### 【0211】

微細加工については、例えば、Campbell, S. A. (1996). The Science and Engineering of Microelectronic Fabrication, Oxford University Press; Zaut, P. V. (1996). Micromicroarray Fabrication: a Practical Guide to Semiconductor Processing, Semiconductor Services; Madou, M. J. (1997). Fundamentals of Microfabrication, CRC Press; Rai-Choudhury, P. (1997). Handbook of Microlithography, Micromachining, & Microfabrication: Microlithographyなどに記載されており、これらは本明細書において関連する部分が参考として援用される。

#### 【0212】

(検出)

本発明の細胞分析または判定方法では、細胞またはそれに相互作用する物質に起因する情報を検出することができる限り、種々の検出方法および検出手段を用いることができる。そのような検出方法および検出手段としては、例えば、目視、光学顕微鏡、共焦点顕微鏡、蛍光顕微鏡、レーザー光源を用いた読取装置、表面プラズモン共鳴 (SPR) イメージング、電気信号、化学的または生化学的マーカーのいずれかあるいは複数種を用いる方法および手段を挙げることができるがそれらに限定されない。そのような検出装置としてはまた、蛍光分析装置、分光光度計、シンチレーションカウンター、CCD、ルミノメーターなども挙げられるがそれらに限定されず、生体分子を検出することができる手段であればどのようなものでもよい。

#### 【0213】

本明細書において「マーカー」とは、目的とする物質または状態についてレベルまたは頻度を反映する生物学的因子をいう。そのようなマーカーとしては、例えば、遺伝子をコードする核酸、遺伝子産物、代謝産物、レセプター、リガンド、抗体などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0214】

したがって、本明細書において細胞の状態に関連するマーカーとは、転写制御因子のほか、細胞の状態を示す細胞内因子 (例えば、遺伝子をコードする核酸、遺伝子産物 (例えば、mRNA、タンパク質、翻訳後修飾タンパク質)、代謝産物、レセプターなど) に対して相互作用する因子 (例えば、リガンド、抗体など、相補的な核酸) などが挙げられるがそれらに限定されない。本発明では、このようなマーカーについて時系列データを生成して解析することも包含する。そのようなマーカーは、好ましくは、目的とする因子に対して特異的に相互作用することが有利であり得る。そのような特異性は、例えば、類似の分子よりも目的の分子に対する相互作用の程度が有意に高い性質を言う。本発明では、好ましくは、そのようなマーカーは、細胞内部に存在するが、細胞外のものであってもよい。

#### 【0215】

本明細書において「標識」とは、目的となる分子または物質を他から識別するための存在 (たとえば、物質、エネルギー、電磁波など) をいう。そのような標識方法としては、RI (ラジオアイソトープ) 法、蛍光法、ビオチン法、化学発光法等を挙げることができる。上記の核酸断片および相補性を示すオリゴヌクレオチドを何れも蛍光法によって標識する場合には、蛍光発光極大波長が互いに異なる蛍光物質によって標識を行う。蛍光発光極大波長の差は、10 nm以上であることが好ましい。蛍光物質としては、核酸の塩基部分と結合できるものであれば何れも用いることができるが、シアニン色素 (例えば、Cy Dye<sup>TM</sup> シリーズのCy 3、Cy 5等)、ローダミン6 G試薬、N-アセトキシ-N'-アセチルアミノフルオレン (AAF)、AAIF (AAFのヨウ素誘導体) 等を使用することが好ましい。蛍光発光極大波長の差が10 nm以上である蛍光物質としては、例えば、Cy 5とローダミン6 G試薬との組み合わせ、Cy 3とフルオレセインとの組み合わせ

、ローダミン 6 G 試薬とフルオレセインとの組み合わせ等を挙げることができる。本発明では、このような標識を利用して、使用される検出手段に検出され得るように目的とする対象を改変することができる。そのような改変は、当該分野において公知であり、当業者は標識におよび目的とする対象に応じて適宜そのような方法を実施することができる。

#### 【0216】

本明細書において「相互作用」には、疎水性相互作用、親水性相互作用、水素結合、ファンデルワールス力、イオン性相互作用、非イオン性相互作用、静電的相互作用などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0217】

本明細書において「相互作用のレベル」とは、2つの物質（細胞などを含む）の間の相互作用について言及する場合、その2つの物質の間の相互作用の程度または頻度をいう。そのような相互作用のレベルは、当該分野において周知の方法によって測定することができる。そのような方法としては、例えば、実際に相互作用し固定状態にある細胞の数を、例えば、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、位相差顕微鏡などを利用して、直接または間接的に（例えば、反射光強度）計数すること、細胞に特異的なマーカー、抗体、蛍光標識などで染色しその強度を測定することなどが挙げられるがそれらに限定されない。これらのレベルは、マーカーから直接または標識を介して間接的に表示することができる。このような測定値から、例えば、あるスポットにおいて実際に転写または発現する遺伝子の個数または頻度を算出することができる。

#### 【0218】

（提示および表示）

本明細書において「表示」、「ディスプレイ」および「提示」とは、交換可能に用いられ、ある信号を感覚器官（例えば、視覚、聴覚、嗅覚など）によって知覚されるように変換して表現することをいう。代表的には、視覚的に表示することが挙げられ、ディスプレイとは、特に限定的な意味で用いる場合、視覚的に信号を表示する手段をさす。従って、「表示」、「ディスプレイ」および「提示」とは、本発明の方法に従って得られたディスクリプタまたはそれに由来する情報を直接または間接的にあるいは情報処理をした形態で具現化することをいう。そのような表示の形態としては、グラフ、写真、表、アニメーションなど種々の方法があり、限定されない。そのような技術としては、例えば、METHODS IN CELL BIOLOGY, VOL. 56, ed. 1998, pp: 185-215、A High-Resolution Multimode Digital Microscope System (Sluder & Wolf, Salmon) において、顕微鏡を自動化し、カメラを制御するためのアプリケーションソフトウェアとともに、自動光学顕微鏡の顕微鏡、カメラ、Z軸フォーカス装置を含む、ハードウェアシステムの設計について議論されており、本発明において利用することができる。カメラによるイメージ取得は、Inoue and Spring, Video Microscopy, 2d. Edition, 1997に詳細に記載されており、本明細書において参考文献として援用される。

#### 【0219】

リアルタイムの表示および提示もまた、当該分野において周知の技術を用いて行うことができる。例えば、全てのイメージが取得され、半永久的メモリに格納された後、あるいはイメージの取得と実質的に同時に、適切なアプリケーションソフトウェアで処理し、処理されたデータを得ることができる。例えば、取得されたデータを処理する方法は、画像が中断されないシーケンスをプレイバックする、あるいは、リアルタイムで表示する、焦点面における変化および連続として、照射光を示す「ムービー」として表示することができる。

#### 【0220】

別の実施形態では、測定および表示用アプリケーションは、通常刺激付与の条件や得られた検出信号の記録条件を設定するためのソフトウェアを含んでいる。この測定および表示用アプリケーションによって、コンピュータは細胞に刺激を付与する手段と、細胞から

検出された信号を処理する手段とを構成するだけでなく、光学観察手段（SITカメラ及び画像ファイル装置）および／または細胞培養手段の制御を行うこともできる。

#### 【0221】

指標設定画面では、キーボード、タッチパネルまたはマウスなどを用いて画面上で刺激条件を入力することにより、所望の複雑な刺激条件の設定が可能である。その他、細胞培養の温度、pHなどの諸条件の設定をキーボード、マウスなどを用いて行うことができる。

。

#### 【0222】

表示画面では、細胞から検出されたプロファイルまたはそれに由来する情報をリアルタイムでまたは記録後に表示する。また、記録された別のプロファイルまたはそれに由来する情報を細胞の顕微鏡像に重ねて表示することもできる。記録情報の表示とともに、記録時の測定指標（刺激条件、記録条件、表示条件、処理条件、細胞の諸条件、温度、pH等）もまたリアルタイムで表示することができる。温度またはpHが許容範囲を外れたときの警報機能も備えられていてもよい。

#### 【0223】

データ解析画面では、種々の数理解析、フーリエ変換、クラスター解析、FFT解析、コヒーレンス解析、コリレーション解析などの条件を設定することが可能である。一時的なプロファイル表示機能、トポグラフィー表示機能、も備えていてもよい。これらの解析結果は、記録媒体に保存されている顕微鏡像に重ねて表示することができる。

#### 【0224】

（遺伝子導入）

本明細書において、核酸分子を細胞に導入する技術は、どのような技術でもよく、例えば、形質転換、形質導入、トランスフェクションなどが挙げられる。本明細書では、トランスフェクションが好ましい。

#### 【0225】

本明細書において「トランスフェクション」とは、遺伝子DNA、プラスミドDNA、ウイルスDNA、ウイルスRNAなどを、ウイルス粒子などの形をとらない裸に近い状態で細胞の培養、または細胞の懸濁液に加えて細胞に取り込ませて遺伝子導入または感染を行うことをいう。通常トランスフェクションによって導入された遺伝子は、一過的に細胞において発現するが、永続的に取り込まれる場合もある。

#### 【0226】

そのような核酸分子の導入技術は、当該分野において周知であり、かつ、慣用されるものであり、例えば、Ausubel F. A. ら編（1988）、Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, New York, NY; Sambrook J ら（1987）Molecular Cloning: A Laboratory Manual, 2nd Ed. およびその第三版, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY、別冊実験医学「遺伝子導入&発現解析実験法」羊土社、1997などに記載される。遺伝子の導入は、ノーザンブロット、ウェスタンブロット分析のような本明細書に記載される方法または他の周知慣用技術を用いて確認することができる。

#### 【0227】

本明細書において遺伝子操作について言及する場合、「ベクター」または「組み換えベクター」とは、目的のポリヌクレオチド配列を目的の細胞へと移入させることができるベクターをいう。そのようなベクターとしては、原核細胞、酵母、動物細胞、植物細胞、昆虫細胞、動物個体および植物個体などの宿主細胞において自立複製が可能、または染色体中への組み込みが可能で、本発明のポリヌクレオチドの転写に適した位置にプロモーターを含有しているものが例示される。ベクターのうち、クローニングに適したベクターを「クローニングベクター」という。そのようなクローニングベクターは通常、制限酵素部位を複数含むマルチプルクローニング部位を含む。そのような制限酵素部位およびマルチプル

クローニング部位は、当該分野において周知であり、当業者は、目的に合わせて適宜選択して使用することができる。そのような技術は、本明細書に記載される文献（例えば、Sambrookら、前出）に記載されている。

#### 【0228】

本明細書において「発現ベクター」とは、構造遺伝子およびその発現を調節するプロモーターに加えて種々の調節エレメントが宿主の細胞中で作動し得る状態で連結されている核酸配列をいう。調節エレメントは、好ましくは、ターミネーター、薬剤耐性遺伝子のような選択マーカーおよび、エンハンサーを含み得る。生物（例えば、動物）の発現ベクターのタイプおよび使用される調節エレメントの種類が、宿主細胞に応じて変わり得ることは、当業者に周知の事項である。

#### 【0229】

原核細胞に対する組換えベクターとしては、p cDNA3 (+)、p Bluescript SK (+/-)、p GEM-T、p EF-BOS、p EGFP、p HAT、p UC18、p FT-DEST<sup>TM</sup> 42 GATEWAY (Invitrogen) などが例示される。

#### 【0230】

動物細胞に対する組換えベクターとしては、p cDNA1/Amp、p cDNA1、p CDM8（いずれもフナコシより市販）、p AGE107 [特開平3-229 (Invitrogen)]、p AGE103 [J. Biochem., 101, 1307 (1987)]、p AMo、p AMoA [J. Biol. Chem., 268, 22782-22787 (1993)]、マウス幹細胞ウイルス (Murine Stem Cell Virus) (MSCV) に基づいたレトロウイルス型発現ベクター、p EF-BOS、p EGFPなどが例示される。

#### 【0231】

植物細胞に対する組換えベクターとしては、p PCVICEn4HPT、p CGN1548、p CGN1549、p BI221、p BI121などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0232】

また、ベクターの導入方法としては、細胞にDNAを導入する上述のような方法であればいずれも用いることができ、例えば、トランスフェクション、形質導入、形質転換など（例えば、リン酸カルシウム法、リポソーム法、DEAEデキストラン法、エレクトロポレーション法、パーティクルガン（遺伝子銃）を用いる方法など）、リポフェクション法、スフェロプラスト法 [Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 84, 1929 (1978)]、酢酸リチウム法 [J. Bacteriol., 153, 163 (1983)]、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 75, 1929 (1978) 記載の方法が挙げられる。

#### 【0233】

本明細書において「作動可能に連結された（る）」とは、所望の配列の発現（作動）がある転写翻訳調節配列（例えば、プロモーター、エンハンサーなど）または翻訳調節配列の制御下に配置されることをいう。プロモーターが遺伝子に作動可能に連結されるためには、通常、その遺伝子のすぐ上流にプロモーターが配置されるが、必ずしも隣接して配置される必要はない。

#### 【0234】

本明細書において「遺伝子導入試薬」とは、遺伝子導入方法において、導入効率を促進するために用いられる試薬をいう。そのような遺伝子導入試薬としては、例えば、カチオン性高分子、カチオン性脂質、ポリアミン系試薬、ポリイミン系試薬、リン酸カルシウムなどが挙げられるがそれらに限定されない。トランスフェクションの際に利用される試薬の具体例としては、種々なソースから市販されている試薬が挙げられ、例えば、Effected Transfection Reagent (cat. no. 301425, Qiagen, CA), TransFast<sup>TM</sup> Transfection Reagent (cat. no. 301425, Qiagen, CA) などが挙げられる。



gent (E2431, Promega, WI), Tfx<sup>TM</sup>-20 Reagent (E2391, Promega, WI), SuperFect Transfection Reagent (301305, Qiagen, CA), PolyFect Transfection Reagent (301105, Qiagen, CA), LipofectAMINE 2000 Reagent (11668-019, Invitrogen corporation, CA), JetPEI (×4) conc. (101-30, Polyplus-transfection, France) および ExGen 500 (R0511, Fermentas Inc., MD) などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0235】

本明細書において遺伝子発現（たとえば、mRNA発現、ポリペプチド発現）の「検出」または「定量」は、例えば、mRNAの測定および免疫学的測定方法を含む適切な方法を用いて達成され得る。分子生物学的測定方法としては、例えば、ノーザンブロット法、ドットブロット法またはPCR法などが例示される。免疫学的測定方法としては、例えば、方法としては、マイクロタイタープレートを用いるELISA法、RIA法、蛍光抗体法、ウェスタンブロット法、免疫組織染色法などが例示される。また、定量方法としては、ELISA法またはRIA法などが例示される。アレイ（例えば、DNAアレイ、プロテインアレイ）を用いた遺伝子解析方法によっても行われ得る。DNAアレイについては、（秀潤社編、細胞工学別冊「DNAマイクロアレイと最新PCR法」）に広く概説されている。プロテインアレイについては、Nat Genet. 2002 Dec; 32 Suppl: 526-32に詳述されている。遺伝子発現の分析法としては、上述に加え、RT-PCR、RACE法、SSCP法、免疫沈降法、two-hybridシステム、インビトロ翻訳などが挙げられるがそれらに限定されない。そのようなさらなる分析方法は、例えば、ゲノム解析実験法・中村祐輔ラボ・マニュアル、編集・中村祐輔 羊土社（2002）などに記載されており、本明細書においてそれらの記載はすべて参考として援用される。

#### 【0236】

本明細書において「発現量」とは、目的の細胞などにおいて、ポリペプチドまたはmRNAが発現される量をいう。そのような発現量としては、本発明の抗体を用いてELISA法、RIA法、蛍光抗体法、ウェスタンブロット法、免疫組織染色法などの免疫学的測定方法を含む任意の適切な方法により評価される本発明ポリペプチドのタンパク質レベルでの発現量、またはノーザンブロット法、ドットブロット法、PCR法などの分子生物学的測定方法を含む任意の適切な方法により評価される本発明のポリペプチドのmRNAレベルでの発現量が挙げられる。本明細書において「発現量の変化」とは、上記免疫学的測定方法または分子生物学的測定方法を含む任意の適切な方法により評価される本発明のポリペプチドのタンパク質レベルまたはmRNAレベルでの発現量が増加あるいは減少することを意味する。

#### 【0237】

（スクリーニング）

本明細書において「スクリーニング」とは、目的とするある特定の性質をもつ生物または物質などの標的を、特定の操作／評価方法で多数を含む集団の中から選抜することをいう。スクリーニングのために、本発明の方法またはシステムを使用することができる。

#### 【0238】

本明細書において、免疫反応を利用してスクリーニングを行うことを、「免疫表現型分類（immunophenotyping）」ともいう。この場合、本発明の抗体または単鎖抗体は、細胞株および生物学的サンプルの免疫表現型分類のために利用され得る。本発明の遺伝子の転写産物・翻訳産物は、細胞特異的マーカーとして、あるいはより詳細には、特定の細胞型の分化および／または成熟の種々の段階で示差的に発現される細胞マーカーとして有用である。特異的エピトープ、またはエピトープの組み合わせに対して指向されるモノクローナル抗体は、マーカーを発現する細胞集団のスクリーニングを可能とす



る。種々の技術が、マーカーを発現する細胞集団をスクリーニングするために、モノクローナル抗体を用いて利用され得、そしてその技術には、抗体でコーティングされた磁気ビーズを用いる磁気分離、固体マトリクス（すなわち、プレート）に付着した抗体を用いる「パニング（panning）」、ならびにフローサイトメトリーが挙げられる（例えば、米国特許第5,985,660号；およびMorrisonら、Cell, 96:737-49（1999）を参照）。

#### 【0239】

これらの技術は、ヒト臍帯血において見出され得るような細胞増殖および／または分化を起こし得るかまたは未分化状態への改変処置を行ったような細胞集団のような、未分化の細胞（例えば、胚性幹細胞、組織幹細胞など）を含む細胞集団についてスクリーニングするために利用され得る。

#### 【0240】

##### （診断）

本明細書において「診断」とは、被検体における疾患、障害、状態などに関連する種々の指標を同定し、そのような疾患、障害、状態の現状を判定することをいう。本発明の方法、装置、システムを用いることによって、糖鎖構造を分析し、薬剤耐性レベルと相関付けことができ、そのような情報を用いて、被検体における疾患、障害、状態、投与すべき処置または予防のための処方物または方法などの種々の指標を選定することができる。

#### 【0241】

本発明の診断方法は、原則として、身体から出たものを利用することができることから、医師などの医療従事者の手を離れて実施することができることから、産業上有用である。

#### 【0242】

##### （治療）

本明細書において「治療」とは、ある疾患または障害について、そのような状態になった場合に、そのような疾患または障害の悪化を防止、好ましくは、現状維持、より好ましくは、軽減、さらに好ましくは消長させることをいう。

#### 【0243】

本明細書において「被検体」（subject）とは、本発明が適用される任意の系（例えば、生物）をいい、ヒトなどの動物が対象である場合は「患者」ともいわれる。患者または被検体は好ましくは、ヒトであり得る。被検体は、治療において用いられ得ることが多いが、本明細書では、任意の系を記述するために用いられる。

#### 【0244】

本明細書において「病因」とは、被検体の疾患、障害または状態（本明細書において、総称して「病変」ともいい、植物では病害ともいう）に関連する因子をいい、例えば、原因となる病原物質（病原因子）、病原体、病変細胞、病原ウイルスなどが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0245】

本発明が対象とする「疾患」は、病原遺伝子が関連する任意の疾患であり得る。そのような疾患としては、癌、ウイルスまたは細菌による感染症、アレルギー、高血圧、高脂血症、糖尿病、心臓病、脳梗塞、痴呆症、肥満、動脈硬化性疾患、不妊症、精神神経疾患、白内障、早老症、紫外線放射線過敏症などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0246】

本発明が対象とする「障害」は、病原遺伝子が関連する任意の障害であり得る。

#### 【0247】

そのような疾患、障害または状態の具体例としては、例えば、循環器系疾患（貧血（例えば、再生不良性貧血（特に重症再生不良性貧血）、腎性貧血、がん性貧血、二次性貧血、不応性貧血など）、がんまたは腫瘍（例えば、白血病、多発性骨髄腫）など）；神経系疾患（痴呆症、脳卒中およびその後遺症、脳腫瘍、脊髄損傷など）；免疫系疾患（T細胞欠損症、白血病など）；運動器・骨格系疾患（骨折、骨粗鬆症、関節の脱臼、亜脱臼、捻



。ビンブラスチン、ビンクリスチンなど) ; 5) 白金化合物 (DNA およびタンパク質との結合による細胞毒性を示す。シスプラチン、カルボプラチンなど) ; 6) 抗がん抗生物質 (DNA と結合し、DNA 合成、RNA 合成を阻害する。アドリアマイシン、ダウノルビシン、マイトマイシン C、ブレオマイシンなど) ; 7) ホルモン剤 (乳がん、子宮がん、前立腺がんなどホルモン依存性のがんに適応。タモキシフェン、リユープロレリン (LH-RH) など) ; 8) 生物製剤 (アスパラギン要求性血液悪性腫瘍に対して有効なアスパラギナーゼ、直接的な抗腫瘍作用と免疫増強による間接作用を示すインターフェロンなどがある) ; 9) 免疫賦活剤 (免疫応答能を増強し、間接的に抗腫瘍活性を示す。シイタケ由来の多糖体であるレンチナン、微生物由来のペプチドであるベスタチンなど)。

#### 【0252】

本明細書において「抗がん剤」とは、がん (腫瘍) 細胞の増殖を選択的に抑制し、がんの薬剤および放射線治療の両方を包含する。そのような抗がん剤は当該分野において周知であり、例えば、抗がん剤マニュアル第2版 塚越茂他編 中外医学社; Pharmacology; Lippincott Williams & Wilkins, Inc. に記載されている。

#### 【0253】

本明細書において「放射線療法」または「放射線治療」とは、互換可能に使用され、電離放射線または放射性物質を利用した疾患の治療をいう。代表的な放射線療法としては、X線、 $\gamma$ 線、電子線、陽子線、重粒子線、中性子捕捉療法が挙げられるがそれに限定されない。好ましい放射線療法としては、重粒子線が挙げられる。重粒子線を用いた療法は装置が大きく一般的でないことがある。そのような放射線療法は当該分野において周知であり、例えば、放射線検査と治療の基礎; 放射線治療と集学的治療: 邵啓全 (滋賀医大 放射線): 総合消化器ケア 6巻 6号 Page 79-89, 6-7 (2002.02) に記載されている。本発明において同定される薬剤耐性は、通常化学療法が想定されるが、放射線療法による耐性もまたプロファイルと関連付けられることから、本明細書では、放射線療法は薬剤の概念の中に入る。

#### 【0254】

本明細書において「薬学的に受容可能なキャリア」は、医薬または動物薬のような農薬を製造するときに使用される物質であり、有効成分に有害な影響を与えないものをいう。そのような薬学的に受容可能なキャリアとしては、例えば、以下が挙げられるがそれらに限定されない: 抗酸化剤、保存剤、着色料、風味料、および希釈剤、乳化剤、懸濁化剤、溶媒、フィラー、増量剤、緩衝剤、送達ビヒクル、希釈剤、賦形剤および/または農学的もしくは薬学的アジュバント。

#### 【0255】

本発明は、処置方法において使用される薬剤の種類および量を決定することができ、本発明の方法によって得られた情報 (例えば、薬剤耐性レベルに関する情報) を元に、使用目的、対象疾患 (種類、重篤度など)、患者の年齢、体重、性別、既往歴、投与される被検体の部位の形態または種類などを考慮して、当業者が容易に決定することができる。本発明の処置方法を被検体 (または患者) に対して施す頻度もまた、使用目的、対象疾患 (種類、重篤度など)、患者の年齢、体重、性別、既往歴、および治療経過などを考慮して、当業者が容易に決定することができる。薬剤を投与する頻度あるいは薬剤耐性をモニタリングする頻度としては、例えば、毎日-数ヶ月に1回 (例えば、1週間に1回-1ヶ月に1回) の投与が挙げられる。1週間-1ヶ月に1回の投与を、経過を見ながら施すことが好ましい。

#### 【0256】

本明細書において「指示書」は、本発明のディスクリプタを用いて実施できるテイラーメイド治療方法などを医師、患者など投与を行う人に対して記載したものである。この指示書は、本発明の医薬などを例えば、放射線治療直後または直前 (例えば、24時間以内など) に投与することを指示する文言が記載されている。この指示書は、本発明が実施される国の監督官庁 (例えば、日本であれば厚生労働省、米国であれば食品医薬品局 (FDA))



## 【0264】

微細加工については、例えば、Campbell, S. A. (1996). The Science and Engineering of Microelectronic Fabrication, Oxford University Press; Zaut, P. V. (1996). Micromicroarray Fabrication: a Practical Guide to Semiconductor Processing, Semiconductor Services; Madou, M. J. (1997). Fundamentals of Microfabrication, CRC Press; Rai-Choudhury, P. (1997). Handbook of Microlithography, Micromachining, & Microfabrication: Microlithographyなどに記載されており、これらは本明細書において関連する部分が参考として援用される。

## 【0265】

本明細書において用いられる分子生物学的手法、生化学的手法、微生物学的手法は、当該分野において周知であり慣用されるものであり、例えば、Sambrook J. et al. (1989). Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Cold Spring Harborおよびその3rd Ed. (2001); Ausubel, F. M. (1987). Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Ausubel, F. M. (1989). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates and Wiley-Interscience; Innis, M. A. (1990). PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications, Academic Press; Ausubel, F. M. (1992). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates; Ausubel, F. M. (1995). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Greene Pub. Associates; Innis, M. A. et al. (1995). PCR Strategies, Academic Press; Ausubel, F. M. (1999). Short Protocols in Molecular Biology: A Compendium of Methods from Current Protocols in Molecular Biology, Wiley, and annual updates; Sninsky, J. J. et al. (1999). PCR Applications: Protocols for Functional Genomics, Academic Press、別冊実験医学「遺伝子導入&発現解析実験法」羊土社、1997などに記載されており、これらは本明細書において関連する部分（全部であり得る）が参考として援用される。

## 【0266】

人工的に合成した遺伝子を作製するためのDNA合成技術および核酸化学については、例えば、Gait, M. J. (1985). Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Gait, M. J. (1990). Oligonucleotide Synthesis: A Practical Approach, IRL Press; Eckstein, F. (1991). Oligonucleotides and Analogues: A

Practical Approach, IRL Press; Adams, R. L. et al. (1992). The Biochemistry of the Nucleic Acids, Chapman & Hall; Shabarova, Z. et al. (1994). Advanced Organic Chemistry of Nucleic Acids, Weinheim; Blackburn, G. M. et al. (1996). Nucleic Acids in Chemistry and Biology, Oxford University Press; Hermanson, G. T. (1996). Bioconjugate Techniques, Academic Pressなどに記載されており、これらは本明細書において関連する部分が参考として援用される。

#### 【0267】

(数学的解析)

本明細書において用いられる数値処理は、例えば、生命システム解析のための数学、コロナ社、清水和幸(1999)などにおいて記載される周知技術を適用することができる。以下にそのようなものの中から代表的な解析手法を説明する。本明細書において使用される解析は、生物学的系のみならず、任意の系(例えば、社会科学的系、人文科学的系、経済学的系)においても有効に使用することができる。遺伝的アルゴリズムについては、本明細書において別の場所において詳述した。

#### 【0268】

1つの実施形態では、そのような数値処理は、回帰分析であり得る。回帰分析としては、線形回帰(単回帰分析法、重回帰分析法、ロバスト推定法などが挙げられる)、非線形推定法などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0269】

単回帰分析法では、 $n$ 組のデータ  $(x_1, y_1) \sim (x_n, y_n)$  のデータ組を、 $y_i = ax_i + b + e_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) にフィットさせることによって分析が行われる。ここで、 $a$  および  $b$  は、モデル指標であり、 $e_i$  は直線からのずれまたは誤差である。ここで、データ点と直接との垂直方向の距離の二乗和の平均値が最小となるように  $a$  および  $b$  を決めるという分析が通常行われる。このような場合、偏微分をして、連立一次方程式を立て、これを解くことによって、二乗誤差を最低にする値が求められる。このような値を、最小二乗推定値という。

#### 【0270】

次に、それぞれのデータから平均値を引いた値に対して回帰直線を求める。回帰直線として

$$A \sum_i X_i + B = \sum Y_i$$

というものを想定し、 $B = 0$  を仮定した場合の回帰直線を求めることができる。このとき、 $(x_i, y_i)$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) の中からそれぞれの平均値 ( $x_{ave}$  および  $y_{ave}$ ) を求め、 $x$  の分散  $s_{xx}$  および  $x$ 、 $y$  の共分散  $s_{xy}$  を求め、次式により回帰直線を求めることができる。

#### 【0271】

$$y - y_{ave} = (s_{xy} / s_{xx}) (x - x_{ave})$$

#### 【0272】

ここで、 $r_{xy}$  を相関係数とすると、 $\sum e_i^2 / n = s_{yy} (1 - r_{xy}^2)$  の関係があることから、 $|r_{xy}|$  が1に近いほど、誤差は少なく、データは回帰直線でよく表せることを意味する。ここで、 $r_{xy} = s_{xy} / \sqrt{(s_{xx} s_{yy})}$  である。

#### 【0273】

別の実施形態において使用される重回帰分析法は、 $y$  が1つの独立変数ではなく、2つまたはそれ以上の変数の関数と考えられ、例えば、

$$y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n$$

であらわされるような式で表され、これを重回帰式という。ここで、 $a_0$  などは(偏)回帰

係数と呼ばれる。重回帰分析法では、最小二乗法を適用して、正規方程式を解くことによって、重みつき最小二乗推定が求められる。ここでも単回帰分析と同様の評価を行うことが可能である。

#### 【0274】

別の実施形態において、ロバスト推定法が用いられる。最小二乗法は、測定値に偏りがなく、その測定誤差が正規分布をし、モデルにも近似の誤差がないという前提に基づいている。しかし、ここでは、実際の測定ミス、単純ミスなどがあり得ることから、そのような信頼できないデータを、大多数の信頼できるデータから、アウトライヤー (outlier) として検出して除いたり、または統計処理をすることをロバスト推定法という。このようなロバスト推定法もまた、本発明において利用され得る。

#### 【0275】

非線形推定法もまた本明細書において用いられ得る。このような非線形推定法では、非線形モデルをベクトル方程式として表して解を求めることが可能である。

#### 【0276】

本発明において用いられる数値処理としては、このほかに、主成分分析法、があり、二次元データの主成分分析、多次元データの主成分分析、特異値分解、一般化逆行列を利用する。あるいは、正準相関分析法、因子分析法、判別分析法、クラスター分析法などが利用され得る。

#### 【0277】

(クラスター分析によるセット分類)

多くの用途に対して、広範な条件にわたって共同で制御される基準転写制御配列のセットを見出すことが所望され得る。このような基準転写制御配列セットを同定する実施形態としては、クラスター化アルゴリズムが挙げられる(クラスター化アルゴリズムの概説は、例えば、Fukunaga、1990、Statistical Pattern Recognition、2nd ed.、Academic Press、San Diego; Anderberg、1973、Cluster Analysis for Applications、Academic Press: New York; Everitt、1974、Cluster Analysis、London: Heinemann Educ. Books; Hartigan、1975、Clustering Algorithms、New York: Wiley; Sneathおよび Sokal、1973、Numerical Taxonomy、Freemanを参照)。

#### 【0278】

理解の容易のために、例示的に転写制御配列を用いて説明する。転写制御配列セットは、転写制御機構に基づいて定義することもできる。調節領域に同一または類似の配列の転写因子結合部位を有している転写制御配列は、共同調節されやすい。ある好ましい実施態様では、目的とする転写制御配列の調節領域を、多重アラインメント分析を用いて比較し、可能な共有転写因子結合部位を解読することができる (Stormo and Hertz、1989、Identifying protein binding sites from unaligned DNA fragments、Proc Natl Acad Sci 86:1183-1187; Hertz and Stormo、1995、Identification of consensus patterns in unaligned DNA and protein sequences: a large-deviation statistical basis for penalizing gaps、Proc of 3rd Intl Conf on Bioinformatics and Genome Research、Lim and Cantor編、World Scientific Publishing Co., Ltd. Singapore, pp. 201-216)。

#### 【0279】

種々の条件にわたって共同調節される基本的な生物学的因子のセットを見出すことが所



望され得る。これにより、本発明の方法が、効率よくプロファイルに基づく判定において十分に機能するようになる。このような基本的な生物学的因子のセットを同定するための好ましい実施形態はクラスター化アルゴリズムを含む

クラスター分析を用いる実施形態において、任意の系（例えば、生物学的サンプル）に種々の刺激を施しながら、多数の指標の状態をモニターすることができる。指標の状態の測定を含むデータの表がクラスター分析に用いられる。種々の条件にわたって同時変化する生物学的因子を含む基本生物学的因子セットを得るためには、通常少なくとも2、好ましくは少なくとも3つ、より好ましくは少なくとも10、さらに好ましくは50を超え、最も好ましくは100を超える刺激または条件を用いる。クラスター分析は $m \times k$ 次元を有するデータの表に対して行い、ここで $m$ は条件または刺激の合計数であり、かつ $k$ は測定する指標の数である。

【0280】

多くのクラスター化アルゴリズムがクラスター化分析に有用である。クラスター化アルゴリズムは、クラスターを形成する場合に、対象間の相違点または距離を用いる。ある実施形態においては、用いられる距離は多次元空間におけるユークリッド距離：

【0281】

【数1】

$$I(x, y) = \left\{ \sum_i (X_i - Y_i)^2 \right\}^{1/2}$$

であり、式中 $I(x, y)$ は遺伝子 $X$ と遺伝子 $Y$ との（または、あらゆる他の構成要素（例えば、生物学的因子） $X$ と $Y$ との）距離であり； $X_i$ および $Y_i$ は刺激 $i$ の下での遺伝子発現応答である。ユークリッド距離を平方してさらに遠隔の対象に徐々に大きくなる重みをかけることができる。その代わりに、距離基準は、例えば因子 $X$ と因子 $Y$ との間の、マンハッタン距離であってもよく、これは：

【0282】

【数2】

$$I(x, y) = \sum_i |X_i - Y_i|$$

によって与えられる。ここでもやはり、 $X_i$ および $Y_i$ は刺激 $i$ の下での生物学的因子または遺伝子発現応答である。他の幾つかの距離の定義は、チェビシェフ距離、パワー距離および不一致率である。次元のデータが自然のままでカテゴリー的である場合、 $I(x, y) = (X_i \neq Y_i \text{ の数}) / i$ として定義される不一致率が本発明の方法において利用され得る。このような方法は、細胞応答に関連して特に有用である、他の有用な距離定義は $I = 1 - r$ であり、式中 $r$ は応答ベクトル $X$ 、 $Y$ 間の相関係数であって、正規化内積 $X \cdot Y / |X| |Y|$ とも呼ばれる。具体的には、内積 $X \cdot Y$ は式：

【0283】

【数3】

$$X \cdot Y = \sum_i X_i \times Y_i$$

によって定義され、かつ $|X| = (X \cdot X)^{1/2}$ 、 $|Y| = (Y \cdot Y)^{1/2}$ である。

【0284】



最も好ましくは、距離基準を、例えば、同時変化するおよび／または同時調節される構成要素（同時変化するまたは同時調節される因子など）を同定するために、問題となっている生物学的問題点に適合させる。例えば、特に好ましい実施形態において、距離は、遺伝子XおよびYの加重内積を含む相関係数を有する  $I = 1 - r$  を基準とする。具体的には、この好ましい実施形態において、 $r$  は好ましくは以下に示す式：

【0285】

【数4】

$$r = \frac{\sum_i \frac{x_i y_i}{\sigma_i^{(X)} \sigma_i^{(Y)}}}{\left[ \sum_i \left( \frac{x_i}{\sigma_i^{(X)}} \right)^2 \left( \frac{y_i}{\sigma_i^{(Y)}} \right)^2 \right]^{1/2}}$$

によって定義される。式中、 $\sigma_i^{(X)}$  および  $\sigma_i^{(Y)}$  は、実験  $i$  における遺伝子XおよびYの測定とそれぞれ関連する標準誤差である。

【0286】

上記正規および加重内積の相関係数は、値+1（2つの応答ベクトルが完全に相関し、本質的に同一であることを示す）と-1（2つの応答ベクトルが「相関していない」または「同一方向を向いていない」（すなわち反対を向いている）ことを示す）との間に拘束される。これらの相関係数は、構成要素（例えば、生物学的因子、転写制御配列）セットまたはクラスターが同じ兆候の応答を有する構成要素（例えば、生物学的因子、転写制御配列）を求める本発明の実施形態に特に好ましい。

【0287】

他の実施形態において、同じ応答または経路を同時調節するかまたはそれに関与しているが、類似しかつ非相関の応答を含む構成要素（例えば、生物学的因子、転写制御配列）のセットまたはクラスターを同定することが好ましい。このような実施形態においては、上述の正規化または加重内積のいずれかの絶対値、すなわち  $|r|$  を相関係数として使用することが好ましい。

【0288】

さらに他の実施形態においては、同時調節されるおよび／または同時変化する構成要素（生物学的因子、転写制御配列など）の間の関係はさらに複雑であり、多数の経路（例えばシグナル伝達経路）が同じ構成要素（例えば、生物学的因子、転写制御配列）に集まり、異なる結果を出すような例がある。そのような実施形態においては、同時変化するおよび／または同時調節される構成要素（変化に関与しないコントロールとしての別の生物学的因子、転写制御配列）を同定することができる、相関係数  $r = r^{(変化)}$  を用いることが好ましい。以下の式（数5）に特定される相関係数は、そのような実施形態において特に有用である：

【0289】

【数5】

$$r = \frac{\sum_i \left| \frac{x_i}{\sigma_i^{(X)}} \right| \left| \frac{y_i}{\sigma_i^{(Y)}} \right|}{\left[ \sum_i \left( \frac{x_i}{\sigma_i^{(X)}} \right)^2 \left( \frac{y_i}{\sigma_i^{(Y)}} \right)^2 \right]^{1/2}}$$

種々のクラスター関連法則が本発明の方法において有用である。

【0290】

このような方法としては、例えば、単一関連法、最近接点法などが挙げられこれらの方

法は、2つの最も近い対象物間の距離を測定する。あるいは、本発明において使用され得る完全連関法は、異なるクラスターにある2つの対象物間の最大距離で距離を測定する。この方法は、遺伝子または他の細胞構成要素が天然に別個の「凝集 (clump)」を形成する場合には特に有用である。

#### 【0291】

あるいは、非加重ペア群の平均が、2つの異なるクラスターにおける対象物ペア全ての間の平均距離として距離を定義する。この方法もまた、天然に別個の「凝集」を形成する遺伝子または他の細胞構成要素をクラスター化するのに非常に有用である。最後に、加重ペア群平均法も利用可能である。この方法は、それぞれのクラスターのサイズを重みとして使用することを除けば非加重ペア群平均法と同じである。この方法は、生物学的因子などのクラスターのサイズが非常に可変すると疑われる実施形態に特に有用である (Sneath および Sokal, 1973, Numerical taxonomy, San Francisco: W. H. Freeman & Co.). 他のクラスター連関法則、例えば非加重および加重ペア群セントロイドおよびウード法もまた本発明のいくつかの実施形態に有用である。例えば、Ward, 1963, J. Am. Stat. Assn. 58: 236; Hartigan, 1975, Clustering algorithms, New York: Wiley を参照のこと。

#### 【0292】

ある好ましい一つの実施形態において、クラスター分析は hclust の周知技術 (例えば、プログラム S-Plus, MathSoft, Inc., Cambridge, MA からの「hclust」の周知の手順を参照のこと) を用いて行うことができる。

#### 【0293】

クラスター化セットにおける刺激の多様性が大きくなっても、本発明の方法で解析した場合は、通常、少なくとも1つ、少なくとも2つ、好ましくは少なくとも3つのプロファイルを解析しただけで、系の状態をほぼ解明することができるということが本発明により見出された。このような刺激条件には、例えば、生物学的系の場合、異なる濃度での薬剤処理、処理後の異なる測定時間、種々の遺伝子中の遺伝的変異に対する応答、薬剤処理と変異との組合せ、ならびに増殖条件の変化 (温度、密度、およびカルシウム濃度など) が含まれる。

#### 【0294】

本明細書において統計学的に「有意に異なる」とは、2つの統計量について言及される時、統計的有意性を伴って異なることをいう。本発明の実施形態において、実験のセットを横断する各構成要素の応答に関する実験の見出しを、モンテカルロ法で無作為化することにより、客観的試験を定義することができる。

#### 【0295】

ある実施形態においては、客観的試験を以下の方法で定義することができる:  $p_{ki}$  を、実験  $i$  における構成要素  $k$  の応答とする。  $\Pi(i)$  を実験のインデックスの無作為並べ替えとする。次いで、多数 (約 100 ~ 1000) の異なる無作為並べ替えの各々について、  $p_{k\Pi(i)}$  をたてる。元のツリーの各分枝について、各並べ替えに関して: (1) 並べ替えていない元のデータに対して用いたのと同じアルゴリズム (この場合は「hclust」) を用いて階層的クラスター化を行う; (2) 1つのクラスターから2つのクラスターへ移動する際の、クラスター中心に関しての総分散における分別の改善  $f$  を計算する;

#### 【0296】

#### 【数6】

$$f = 1 - ED_k^{(1)} / ED_k^{(2)}$$

式中、  $D_k$  は、帰属するクラスターの中心に関しての構成要素  $k$  の距離基準 (平均) の二

乗である。上付の1または2は、それが全分枝の中心に関するものであるのか、または2つのサブクラスターのうちの好適なクラスターの中心に関するものであるのかを示す。このクラスター化法において使用する距離関数Dの定義には、かなりの自由度がある。これらの例においては、 $D=1-r$ であり、 $r$ は、実験セットを横断する1つの構成要素の応答間の、別の応答に対しての（または平均クラスター応答に対しての）相関係数である。

#### 【0297】

詳細には、好ましくは客観的統計学的検定を用いてあらゆるクラスター化法またはアルゴリズムのグループ化決定の統計学的信頼性を判定することができる。好ましくは、同様の検定を、階層적および非階層적クラスター化法の双方に用いることができる。クラスターのコンパクト性は、例えば、「クラスターの平均値」からのクラスターのエレメントの距離の二乗の平均として、またより好ましくは、クラスターの平均値からのエレメントの距離の二乗の平均値の逆数として、定量的に定義される。特定のクラスターのクラスター平均値は、一般に、クラスターの全てのエレメントの応答ベクトルの平均値として定義される。しかし、特定の実施形態（クラスターの平均値に定義が疑わしい場合など）では、例えば、正規化または加重内積の絶対値を用いて、クラスター化アルゴリズムの距離関数（即ち、 $I=1-|r|$ ）を評価する。通常、上記の平均値の定義は、応答ベクトルが反対方向を向き、上記に定義するクラスター平均値がゼロになりうる実施形態では問題を包含し得る。従って、このような実施形態では、クラスターのコンパクト性の異なる定義を選択することが好ましく、例えば限定はしないが、クラスター内のエレメントの全てのペア間の距離の二乗の平均値などがある。あるいは、クラスターのコンパクト性は、クラスターの各エレメント（例えば、細胞構成要素）からそのクラスターの他のエレメントまでの平均距離（またはより好ましくは、平均距離の逆数）を意味すると定義することができる。

#### 【0298】

本発明において用いられる統計的方法においても使用しうるその他の定義は、当業者には明らかである。

#### 【0299】

別の実施形態では、本発明のディスクリプタは、信号処理技術を用いて解析することができる。そのような信号処理技術では、相関関数を定義し、相関係数を計算し、自己相関関数および相互相関関数を定義し、これらについて、重み付けの総和が1になるように計算することによって、移動平均を求めることができる。

#### 【0300】

信号処理において、時間領域および周波数領域を考慮することが重要であり得る。自然現象、特に生命および生体の動特性解析において、リズムは重要であることが多い。ここで、ある時間関数  $f(t)$  を考えると、次の条件を満たす関数を周期関数という。

#### 【0301】

$$f(t) = f(t+T)$$

ここで、時間軸上の基準となる点、例えば、時間0の点を基準に考えると、このときの関数の値は  $f(0)$  であり、その後種々の変動を繰り返した後時点  $T$  で  $f(0)$  と同じ値に戻ることになる。このような関数を周期関数と呼び、このような関数としては、例えば、正弦波が代表例として挙げられる。ここで、 $T$  を周期と呼ぶ。ここで、 $T$  時間に1回のサイクルを有することをこれは意味するが、単位時間当たりのサイクル数に置き換えて  $1/T$  (サイクル/時間) と表現してもその情報は失われない。このように単位時間当たりのサイクル数で表現される概念は周波数と呼ばれる。ここで周波数を  $f$  としてあらわすと

$$f = 1/T$$

で表現できる。ここで、時間と周波数とは表裏の関係であり、時間を扱う場合を時間領域で表現する、周波数を扱う場合を周波数領域を扱うという。ここでは、電気工学的に周波数を表現することもできる。例えば、周期は、1周期を角度に直して、 $360^\circ$  または  $2\pi$  ラジアンとして表現することが可能である。このように表現する場合、 $f$  (サイクル/秒) は  $2\pi$  (ラジアン/秒) となり、これを一般に  $\omega (=2\pi f)$  とあらわして、角周

波数を呼ぶ。

#### 【0302】

ここで、正弦波と余弦波とを比較すると、余弦波は正弦波に比べて  $90^\circ$  または  $\pi/2$  ラジアン平行移動させたものになる。ここで、正弦波は余弦波の時間遅れとしてあらわすことができ、この時間の遅れを位相 (phase) という。例えば、純粋な余弦波において位相を 0 とすると、正弦波では位相は  $90^\circ$  となる。例えば、正弦波と余弦波とを足したものは、振幅が  $\sqrt{2}$  増え、位相が  $\pi/4$  となる。

#### 【0303】

このような解析において、フーリエ級数および周波数解析の手法が利用され得る。また、フーリエ変換、離散フーリエ変換およびパワースペクトルを利用することも可能である。フーリエ級数展開において、ウェーブレット変換の方法などが利用され得る。このような手法は、当該分野において周知であり、生命システム解析のための数学、コロナ社、清水和幸 (1999)、臨床医学のためのウェーブレット解析、医学出版、石川康宏に記載されている。

#### 【0304】

(要素技術の説明)

以下に本発明を実施するための要素技術の実施形態の説明を記載するが、この実施形態は本発明を実施するための単なる例示であり、本発明の範囲はそのような好ましい実施形態に限定されないことが理解されるべきである。

#### 【0305】

(生物学的系の状態の提示方法)

1つの局面において、本発明は、生物学的系 (例えば、細胞、生物) の状態を提示する方法を提供する。このような方法は、a) 上記生物学的系 (例えば、細胞、生物) に由来する生物学的因子群から選択される少なくとも1つの生物学的因子に関連する生物学的系 (例えば、細胞、生物) の状態を経時的にモニターして上記生物学的系 (例えば、細胞、生物) のプロファイルを得る工程; および b) 上記プロファイルを提示する工程; を包含する。ここでは、例えば、モニターした結果得られる信号強度のプロファイルを区間微分することにより、変化の関数を得、表示することができる。この場合、好ましくは、例えば、構成的プロモーターなどの変化しないと仮定される生物学的因子を基準に差分を取ることによってそのようなプロファイルを得ることができるがそれに限定されない。

#### 【0306】

プロファイルの表示には、どのような方法を用いてもよい。例えば、ディスプレイを用いて視覚的に表示してもよく (例えば、x 軸に時間、y 軸に信号強度)、あるいは、表計算ソフトウェアなどを利用して、数値表として表示してもよい。あるいは、信号強度をある別の光強度としてディスプレイに表示することも可能である。あるいは、プロファイルは、音声によって表示してもよい。

#### 【0307】

好ましくは、生物学的系 (例えば、細胞、生物) は、支持体 (好ましくは、固相支持体、例えば、アレイ、プレート、マイクロタイタープレートなど) に固定された状態でモニターされる。そのような固定方法は、当該分野において公知の任意の方法または本明細書において記載される方法に基づいて行うことができる。生物学的系 (例えば、細胞、生物) を固定することによって、検査を系統立てて行うことができる。

#### 【0308】

好ましい実施形態において、このようなプロファイルは、リアルタイムで提示され得る。ここで、リアルタイムは、実質的に同時に表示することができる限り、ある程度のタイムラグが生じててもよい。許容されるタイムラグは、求められるリアルタイムの同時性によるが、例えば、最大で10秒であり、より好ましくは最大で1秒であり得る。

#### 【0309】

別の局面において、本発明は、生物学的系 (例えば、細胞、生物) の状態を判定する方法を提供する。このような生物学的系 (例えば、細胞、生物) の状態の判定は、転写制御

因子の転写状態の変化をプロセスとして観察することから、従来においてはまったく観察されていなかった要素を判断要因に加えることになる。従って、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態の判定方法は、従来観察することができなかった種々の状態を判定することを可能にする。このような方法は、a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）に由来する生物学的因子群から選択される少なくとも1つの生物学的因子に関連する転写状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）のプロファイルを得る工程；およびb) 上記転写状態のプロファイルから上記生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を判定する工程を包含する。

#### 【0310】

好ましくは、生物学的系（例えば、細胞、生物）は、支持体（好ましくは、固相支持体、例えば、アレイ、プレート、マイクロタイタープレートなど）に固定された状態でモニターされる。そのような固定方法は、当該分野において公知の方法または本明細書において記載される方法に基づいて行うことができる。

#### 【0311】

好ましい実施形態において、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態判定方法では、プロファイルと生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態とを予め関連付ける工程をさらに包含することが有利であり得る。あるいは、そのような関連付けの情報があらかじめ提供されてもよい。そのような関連付けの工程は、判定を行うごとに行ってもよく、データベースとして保存したものを用いてもよい。

#### 【0312】

好ましい実施形態では、使用される生物学的因子は、転写制御配列であってもよく、このような転写制御配列は、例えば、プロモーター、エンハンサー、サイレンサー、他のゲノム構造中構造遺伝子のフランキング配列およびエキソン以外のゲノム配列などであり得るがそれらに限定されない。プロモーターが好ましい。転写状態を直接測定することができるからであり、転写状態は、しばしば、生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を如実に反映するからである。特定の実施形態では、転写制御配列群は、構成的プロモーター、特異的プロモーターおよび誘導性プロモーターなどであり得る。

#### 【0313】

1つの実施形態において、本発明の生物学的因子（例えば、プロモーター）は、どのようなものでもよく、むしろ、種類を選ばないことが特徴である。本発明の方法を用いることにより、プロファイルを「プロセス」という視点で解析することが可能となったことから、任意の生物学的因子（例えば、プロモーター、構造遺伝子など）またはその異種または同種のセットを用いて生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を判定することが可能になった。そのような判定は、従来の技術では不可能であったことであり、本発明は、従来技術からは達成不可能であったことを達成したという意味でその有用性は高い。

#### 【0314】

好ましい実施形態では、モニターされる生物学的因子（例えば、転写制御配列）は、少なくとも2つ使用される。少なくとも2つの生物学的因子を観察することによって、通常80%以上（好ましい場合は90%以上、場合によってはほぼ100%）の生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態の同定が可能になるからである。より好ましくは、モニターされる生物学的因子は、少なくとも3つの生物学的因子を含む。少なくとも3つの生物学的因子を観察することによって、通常90%以上（好ましい場合は95%以上、場合によってはほぼ100%）の生物学的因子を同定することが可能となるからである。最も好ましい実施形態において、モニターされる生物学的因子は、少なくとも8つの転写制御配列を含む。少なくとも8つの生物学的因子を観察することによって、通常、すべての生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を同定することが可能となるからである。このように、任意の生物学的因子を選択したにもかかわらず、上述のような少ない数のみを選択し、それをモニターすることによって、ほぼすべての生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を判定することができることは、予想されていなかったことであり、これは、時間点ごとに観察し、それをヘテロな集団として統計処理をした従来の判定方法に比較して、はる

かに簡便で精密で正確な判定を提供することになる。このような時系列的な情報を取得することができるようになったことから、そのさらなる処理を行い、イベントタイミングのような特定の情報を抽出することが可能となった。

#### 【0315】

生物学的系を利用する場合、従って、本発明の判定方法では、モニターする前に、生物学的因子群から、少なくとも1つの生物学的因子を任意に選択する工程をさらに包含することが好ましい。本発明の1つの重要な特徴は、生物学的因子として、点ごとの調査では特異性を示していないものでも使用可能であるという点にあるからである。また、本発明では、同一環境において線形的に測定されたデータを利用することから、得られるデータが対象となる生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態をより正確に反映することになる。このような精度のデータは、従来技術では取得不可能であったものである。

#### 【0316】

好ましい実施形態において、本発明において得られるプロファイルは、リアルタイムで提示され得る。あるいは、本発明において、データはリアルタイムで得られ得る。本明細書でいう「リアルタイム」は、実質的に同時に表示することができる限り、ある程度のタイムラグが生じてよいことを意味する。許容されるタイムラグは、求められるリアルタイムの同時性によるが、例えば、最大で10秒であり、より好ましくは最大で1秒であり得る。例えば、リアルタイムの診断が必要な治療などでは、そのリアルタイム性は、例えば、最大で30秒であってもよく、それより長い時間であってもよい。

#### 【0317】

好ましい特定の実施形態において、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態判定方法で判定される状態としては、例えば、分化状態、未分化状態、外来因子に対する生物学的系（例えば、細胞、生物）の応答、細胞周期および増殖状態などが挙げられる。より詳細には、そのような状態としては、例えば、がん細胞の抗がん剤に対する応答、薬剤耐性、生物時間に対する応答、幹細胞（例えば、間葉系幹細胞、神経幹細胞など）の分化状態、あるいは精製した幹細胞（例えば胚性幹細胞）の未分化状態、生物学的系（例えば、細胞、生物）形態の変化、生物学的系（例えば、細胞、生物）の移動状態、分子の細胞内局在化、分泌物産生能力などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0318】

好ましい実施形態では、本発明において使用される生物学的系（例えば、細胞、生物）としては、幹細胞または体細胞あるいはそれらの混合物が挙げられるがそれらに限定されない。あるいは、そのような細胞は、付着細胞、浮遊細胞、組織形成細胞およびそれらの混合物であってもよい。

#### 【0319】

1つの特定の好ましい実施形態では、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態判定方法は、支持体（好ましくは固体支持体）として基板上に固定された細胞を対象として行うことができる。そのような場合、固相支持体はチップと呼ばれ、生物学的系（例えば、細胞、生物）が整列して配置される場合はアレイとも呼ばれる。

#### 【0320】

特に好ましい実施形態において、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態判定方法では、判定に供される生物学的因子（例えば、転写制御配列）が核酸分子である場合、その核酸分子と作動可能に連結されるレポーター遺伝子配列を含む核酸分子という形態で対象となる細胞にトランスフェクトされることが有利である。このような形態を採用することによって、転写状態がレポーター遺伝子の信号として測定することが可能となるからである。

#### 【0321】

このようなトランスフェクトは、固相上または液相中で行われ得る。ここで、トランスフェクトのために、標的物質の細胞への導入効率を上昇させるための方法が利用され得る。本発明は、通常の条件下では、ほとんど細胞に導入されない標的物質（例えば、DNA、RNA、ポリペプチド、糖鎖またはそれらの複合物質など）を、フィブロネクチンのよ

うなアクチン作用物質とともに細胞に提示する（好ましくは、接触させる）ことによって、その標的物質が効率よく細胞に導入されるという作用を利用する。従って、このトランスフェクション方法は、A) 標的物質（すなわち、転写制御配列を含むDNA）を提供する工程；B) アクチン作用物質（例えば、フィブロネクチン）を提供する工程を順不同に包含し、C) 該標的物質および該アクチン作用物質を該細胞に接触させる工程をさらに包含する。ここで、標的物質およびアクチン作用物質は、一緒に提供されてもよく、別々に提供されてもよい。アクチン作用物質としては、上述の本発明の標的物質の細胞内への導入の効率を上昇させるための組成物において詳述した形態が適用され得る。そのような形態は、当業者は、本明細書の記載に基づけば、適切な形態を選択し実施することができる。したがって、このようなアクチン作用物質としては、本発明の標的物質の細胞への導入効率を上昇させるための組成物において適用される形態を当業者が任意に選択して本発明を実施することができる。好ましくは、アクチン作用物質は、細胞外マトリクスタンパク質（例えば、フィブロネクチン、ビトロネクチン、ラミニンなど）またはその改変体であり得る。より好ましくは、フィブロネクチンまたはその改変体もしくはそのフラグメントが使用され得る。

#### 【0322】

1つの実施形態において、本発明において使用される生物学的因子が転写制御配列である場合、その配列は転写因子に結合する能力を有する。そのような転写因子としては、例えば、ISRE、RARE、STAT3、GAS、NFAT、MIC、AP1、SRE、GRE、CRE、NF $\kappa$ B、ERE、TRE、E2F、Rb、p53などが挙げられるがそれらに限定されない。このような転写因子は、セットとしてBD Biosciences Clontech, CA, USA から市販されているものを利用することができる。ここで、ISREは、STAT1/2と関連し、RAREはレチノイン酸と関連する。STAT3は分化制御に関連し、GREは糖代謝に関連する。CREは、cAMPに関連し、TREは甲状腺ホルモンに関連する。E2Fは細胞周期に関連し、p53はG1チェックポイントに関連する。従って、このような情報を元に、細胞状態を判定することが可能である。

#### 【0323】

好ましい実施形態において、本発明における判定工程は、本発明で得られたプロファイルの位相を比較することを包含する。位相の算出は、本明細書において上述される一般方法、および実施例に記載される方法を参酌して、当業者が適宜行うことができる。

#### 【0324】

別の好ましい実施形態において、本発明における判定工程は、上記細胞のプロファイルとコントロールプロファイルとの差分をとる工程を包含する。差分の算出は、本明細書において上述される一般方法、および実施例に記載される方法を参酌して、当業者が適宜行うことができる。

#### 【0325】

別の好ましい実施形態において、本発明における判定工程は、信号処理法および多変量解析からなる群より選択される数学処理を包含する。このような数学処理は、当業者には周知であり、本明細書の記載を参酌して、容易に実施することができる。

#### 【0326】

（本発明の好ましい実施形態の説明）

以下に本発明の好ましい実施形態を説明するが、これらの好ましい実施形態の説明は、例示のために提供され、本発明の範囲を限定すべきでないことが理解されるべきである。

#### 【0327】

（イベントディスクリプタ生成方法）

1つの局面において、本発明は、少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法を提供する。この方法は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを取得する工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタ



イミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程とを包含する。ここで、時系列のデータは、系および指標に応じて、任意の適切な手法を用いて得ることができる。例えば、生物学的系の指標では、生物学的手法、生化学的手法、化学的手法（化学反応を利用するなど）、物理学的手法（例えば、吸光度など）を利用することができる。経済学的系の指標では、数値をそのまま利用することができる。特徴的挙動は、分析の対象となる系および／または指標に応じて、適宜決定することができる。そのような特徴的挙動としては、例えば、一階微分の符号変化、ある時系列データと所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；ある時系列データの1階微分値と所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；ある時系列データの2階微分値と所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；ある時系列データの符号の変化；ある時系列データの1階微分値の符号の変化；ある時系列データの2階微分値の符号の変化；ある時系列データと、他の指標の時系列データとの一致；ある時系列データの1階微分値と、他の指標の時系列データの1階微分値との一致；ある時系列データの2階微分値と、他の指標の時系列データの2階微分値との一致；ある時系列データと、他の指標の時系列データとの符号の一致；ある時系列データの1階微分値と、他の指標の時系列データの1階微分値との符号の一致；ある時系列データの2階微分値と、他の指標の時系列データの2階微分値との符号の一致；ある時系列データと、ある指標の別の時系列データとの一致；ある時系列データの1階微分値と、ある指標の別の時系列データの1階微分値との一致；およびある時系列データの2階微分値と、ある指標の別の時系列データの2階微分値との一致などが挙げられるがそれらに限定されず、当業者であれば、任意にそのような適切な手法を選択することができる。ディスクリプタの生成は、モニターすることによって得た信号から任意の手法を用いて実行することができる。そのような方法としては、例えば、特定の電気信号を特定の文字列に置き換える方法、電気信号を光信号に変化する方法などを挙げることができる。それらの方法は、当該分野において周知の任意の方法を用いて実行することができる。例えば、電気信号を数学処理して、その結果を別の信号に置き換える手法などがあり得る。

#### 【0328】

1つの実施形態において、系は、科学的系（例えば、物理学系、化学系、生物学的系（例えば、細胞、組織、臓器、生物など）、地球物理学系、天文学系など）、社会科学系（例えば、会社組織など）、人文科学的系（例えば、歴史、地理など）、経済学的系（例えば、株式、為替など）、機械系（例えば、コンピュータ、装置など）などが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0329】

1つの好ましい実施形態において、生物学的系（例えば、生物または細胞）を対象とすることができる。生物学的系の分析は、これまで、時系列的データの詳細な分析が不可能であった。従って、本発明は、そのような生物学的系の分析において、効率性および容易性の点で多大な効果をもたらすといえる。

#### 【0330】

特に好ましい実施形態では、生物学的系は、生物自体であるか、あるいは、臓器、組織、細胞群、細胞および細胞内器官などであり得る。あるいは、別の好ましい実施形態では、系は細胞であり得る。細胞の時系列的データは、本発明者らが開発し本明細書において詳述する手法でなければ取得できない。従って、本発明は、本発明者らの開示によって初めて達成できたと言える。

#### 【0331】

別の実施形態では、系は、社会科学的組織であってもよい。本発明は、予想外に、組織の分析などに使えるディスクリプタ（例えば、組織の状態）を生成することに使用することができることが判明した。

#### 【0332】

別の実施形態では、系は、経済学的系であってもよい。本発明は、予想外に、株価など

の経済学的系において、単純な分析によってその裏にある情報を関連付けることができることが判明した。

#### 【0333】

ここで、本発明において使用される指標は、系によって変動するが、当業者は、その系に応じて任意に適宜指標を選択することができることが理解される。本発明において使用され得るそのような系としては、例えば、指標は、自然科学的指標、技術的指標、社会科学の指標および人文科学的指標、例えば、物理学的指標、化学的指標、生化学的指標、生物学的指標などを挙げることができる。

#### 【0334】

好ましい実施形態では、本発明において使用される指標は、分化状態、外来因子に対する応答、細胞周期、増殖状態、アポトーシス状態、環境変化に対する応答および加齢状態、細胞間相互作用、走化性、伸長率、形態・体積変化などを挙げることができる。

#### 【0335】

別の実施形態において、本発明において使用される指標は、遺伝子発現レベル、遺伝子転写レベル、遺伝子の翻訳後修飾レベル、細胞内に存在する化学物質レベル、細胞内イオンレベル、細胞サイズ、生化学的プロセスレベルおよび生物物理学（生体の高分子、それらが構成する構造体の物理的な構造や性質の研究、生命現象の諸機構を分子レベルで解明しようとする研究、生命現象をモデル化して物理学的な立場やコンピュータを用いたシミュレーションなどから把握しようとする研究などによって表現されるものを含む）的プロセスレベルなどを挙げることができる。

#### 【0336】

好ましい実施形態では、本発明において使用される指標は、遺伝子発現レベルおよび遺伝子転写レベルからなる群より選択され得る。より好ましくは、本発明において使用される指標は、遺伝子転写レベルを含む。転写レベルの分析によって、細胞の内部の挙動を詳細に分析することができるからである。

#### 【0337】

本発明において使用される特徴的挙動は、系および指標に応じて任意のパターンを用いることができるが、例えば、本発明において使用され得る特徴的挙動としては、ある時系列データと所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；ある時系列データの1階微分値と所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；ある時系列データの2階微分値と所定の値との一致、その絶対値変化速度の特定の変化量または無変化；ある時系列データの符号の変化；ある時系列データの1階微分値の符号の変化；ある時系列データの2階微分値の符号の変化；ある時系列データと、他の指標の時系列データとの一致；ある時系列データの1階微分値と、他の指標の時系列データの1階微分値との一致；ある時系列データの2階微分値と、他の指標の時系列データの2階微分値との一致；ある時系列データと、他の指標の時系列データの1階微分値との符号の一致；ある時系列データの2階微分値と、他の指標の時系列データの2階微分値との符号の一致；ある時系列データと、ある指標の別の時系列データとの一致；ある時系列データの1階微分値と、ある指標の別の時系列データの1階微分値との一致；およびある時系列データの2階微分値と、ある指標の別の時系列データの2階微分値との一致などを挙げることができるがそれらに限定されない。

#### 【0338】

より好ましい実施形態では、特徴的挙動は、時系列データの1階微分値の符号の変化である。この変化は、変曲点とも呼ばれ、遺伝子制御に関して使用する場合には、遺伝子制御のスイッチのオンオフを示すと考えられるからである。

#### 【0339】

1つの実施形態において、本発明において使用される時系列データは、任意の形態の時系列データを用いることができる。例えば、時系列データは、連続データまたは不連続データであってもよい。通常、不連続データを使用する。連続データを記述することは、デ

デジタル記録装置を使用した場合は不可能であるからであるが、連続データを使用しても良いことは理解される。

**【0340】**

1つの実施形態において、本発明において使用される時系列データは、相対時間または絶対時間で記述され得る。絶対時間が好ましいが、相対時間でもよい。絶対時間を使用する場合でも、タイミングの時幅は任意に決定することができる。

**【0341】**

好ましい実施形態において、本発明において使用される時系列データは、観測開始時点基準(0)として表される。観測開始時点からのデータは、観測開始時において、何らかの条件が一定であったことが推定され得るからであるが、必ずしも、基準として採用する必要はない。別の基準となるイベントを同定することができた場合または想定することができる場合には、そのようなイベントを基準(0)として採用することができる。

**【0342】**

1つの実施形態において、本発明において使用される時系列データは、相対レベルで表現されてもよく、あるいは、絶対レベルで表現され得る。相対レベルが好ましい場合もあるが、絶対レベルが好ましいもある。あるいは、正規化した後に使用することが好ましい場合もある。そのような処理は、使用される系および指標の性格によって適宜決定することができる。

**【0343】**

好ましい実施形態において、本発明において使用される時系列データは、遺伝子発現レベルのデータであり、遺伝子発現レベルは、蛍光タンパク質の発現レベルである。遺伝子発現には転写および翻訳が含まれる。このような遺伝子の「変化」の挙動は、蛍光タンパク質を用いて観察することができる。特に転写レベルであれば、そのプロモーターの挙動を蛍光タンパク質という手段を用いて可視化することができる。蛍光タンパク質をプロモーターに連結する方法は、本明細書において簡潔に説明しており、当該分野において周知である。

**【0344】**

1つの実施形態において、本発明において使用されるイベントタイミングは、時点または時幅で表現される。そのような時幅としては、あるいは時点のずれとしては、任意の期間が企図され得るが、例えば、1または数秒以内、1または数分以内、1または数時間以内、1または数日間以内、1または数週間以内、1または数年間以内などが挙げられるがそれらに限定されない。そのような期間は、対象とする系および指標に応じて変更し、選択することができる。ある実施形態では、12時間以内、10時間以内、8時間以内、6時間以内、3時間以内、2時間以内、1時間以内、30分以内、15分以内、5分以内、1分以内などを挙げることができるが、それらに限定されない。

**【0345】**

別の実施形態では、本発明は、時系列データを数学処理する工程をさらに包含する。そのような数学処理としては、正規化、一次微分、二次微分、三次微分、線形近似、非線形近似、移動平均、ノイズフィルター(カルマンフィルターなど)、フーリエ変換、高速フーリエ変換、主成分分析などをあげることができるがそれらに限定されない。

**【0346】**

1つの実施形態において、本発明において使用されるイベントタイミングは、時系列データの生データに基づいて求められる。生データは、そのまま使用するか、あるいは、正規化していてもよい。あるいは、生データについて、最低を0とし、最高を100として相対値として表しても良い。

**【0347】**

あるいは、好ましい実施形態では、本発明において使用されるイベントタイミングは、時系列データの一次微分、または二次微分に基づいて求められる。これらの数学的処理は、2つ以上を組み合わせ使用しても良い。

**【0348】**

別の実施形態において、本発明において使用されるイベントタイミングは、複数の時系列データにおける単位時間ごとの増減の一致に基づいて求められ得る。ここで、単位時間は、各々同一または異なる長さである。

【0349】

別の実施形態において、本発明において使用されるイベントタイミングは、前記指標の増加、減少または不変によって表される。不変という表示は省略され得る。

【0350】

別の好ましい実施形態において、本発明において使用されるイベントタイミングは、(時間  $t$ 、前記指標の増減(+、-または0))という表現法によって表される。このような表現法は、任意に変更することができる。ここで、使用される時間  $t$  は、時点または時間幅で示され得る。

【0351】

1つの実施形態において、本発明において使用されるイベントディスクリプタは、時点順にイベントタイミングに関する文字を並べることによって記述され得る。文字にする場合、文字処理において使用される任意の技術を用いることが可能であり、例えば、空間配列におけるアライメント解析、Null状態を表す文字を許容したアライメント解析、自然言語処理における構文解析法、遺伝子配列アライメントに用いられる配列解析アルゴリズムなどを使用することができる。

【0352】

別の実施形態において、本発明において使用されるイベントディスクリプタは、時点順に、イベントタイミングに関する記述が核酸1文字表記であるA、T、GまたはCを用いて記述され得る。このような表記法を用いれば、系(例えば、細胞、生物など)を遺伝的アルゴリズムを用いて解析することができるようになる。

【0353】

別の実施形態において、本発明において使用される指標の増加または減少は、比較対照より、生データの値が実験系において統計学的有意に変化したと認識できる場合、一次微分した数値が10%増加する場合などを挙げることができるがそれらに限定されない。

【0354】

別の実施形態において、本発明において使用される指標の増加または減少は、正規化した前記時系列データにおいて、統計学的に有意な増加、前時点(タイミング)よりも1%の増加、前時点(タイミング)よりも2%の増加、前時点(タイミング)よりも5%の増加、前時点(タイミング)よりも10%の増加、前時点(タイミング)よりも20%の増加、基準値を上回るまたは下回る、一階微分値の符号が変化する点、二階微分値の符号が変化する点、生データの値が実験系において優位に変化したと認識できる場合などを使用することができるがそれらに限定されない。そのような基準は、当業者は、系の性質に応じて適宜決定し選択することができる。

【0355】

別の実施形態において、本発明において使用される指標として少なくとも2種類の指標を用い、本発明において使用されるイベントタイミングとして、少なくとも1点において、該指標の増減が増加または減少の挙動が少なくとも2種類の指標において一致するものが選択されることが好ましい。このようなタイミングの一致を選択することによって、変曲点の集合を選択することができた。細胞において使用する場合は、重要な変曲点を抽出することが可能となった。このような変曲点は、細胞の場合は、細胞イベントのうちでも「ビッグイベント」と呼び細胞イベントのうちでも細胞の生命活動において重要なイベントであることを示す。本明細書においてビッグイベントは、例えば、「プライベートイベント」、「markedイベント」、「Individualイベント」、「turningイベント」、「characteristicイベント」、「peculiarイベント」、「typicalイベント」、「specialイベント」などとも表記され得る。このようなイベントは、本発明の技術を使用しない限り選択することができなかったことから、本発明によって達成された格別の効果であるといえることができる。

## 【0356】

別の実施形態において、本発明において使用される特徴的挙動として、1階微分値の符号変化および2階微分値の符号変化を用い、前記イベントディスクリプタとして、1階微分値の符号変化に対応する第1文字および2階微分値の符号変化に対応する第2文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とすることができる。このような表記によって、速度および加速度に関する総合的な分析を行うことが可能となる。種々の指標の傾向をシーケンスとして分析することができる。

## 【0357】

別の実施形態において、本発明において使用される特徴的挙動として、1階微分値の符号変化および2階微分値の符号変化を用い、前記イベントディスクリプタとして、1階微分値の符号変化に対応する第1文字および2階微分値の符号変化に対応する第2文字ならびに符号変化のない時間について他の文字に対応する第3文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とすることができる。このような表記によって、速度および加速度に関する総合的な分析を行うことが可能となる。この場合は、絶対的な時間を参考にして分析を行うことが可能である。種々の指標の傾向をシーケンスとして分析することができる。

## 【0358】

別の実施形態において、本発明において使用される特徴的挙動として、生データの符号変化を用い、前記イベントディスクリプタとして、生データの増加に対応する第1文字および生データの減少に対応する第2文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とすることができる。この場合は、例えば、株価などの値上がりなどの傾向をシーケンスとして分析することができる。

## 【0359】

別の実施形態において、本発明において使用される特徴的挙動として、生データの符号変化を用い、前記イベントディスクリプタとして、生データの増加に対応する第1文字および生データの減少に対応する第2文字ならびに増減のない時間について他の文字に対応する第3文字を、時点順に文字列として表記することを特徴とすることができる。この場合、種々の指標の傾向をシーケンスとして分析することができる。

## 【0360】

別の実施形態において、本発明において使用されるイベントディスクリプタは、電波、磁波、音、光、色、画像、数字、文字などによって表示することができる。情報処理に使用する場合は、文字または数字によって表記することが好ましい。ただし、電波、音、磁波などの手段を用いる方が効率が良い場合もあることから、本発明は、文字または数字に限定されるわけではない。

## 【0361】

好ましい実施形態において、本発明は、イベントディスクリプタを、記録媒体に記録する工程をさらに包含する。記録媒体は、例えば、フレキシブルディスク、MO、CD-ROM、CD-R、DVD-ROMのような任意のタイプを使用することができる。

## 【0362】

(分析方法)

別の局面において、本発明は、少なくとも1つの系を、該系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法を提供する。この方法は、A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、(D) 少なくとも1つの該イベントディスクリプタを解析する工程と、を包含する。このうち、工程(A)、(B)および(C)については、本明細書において上記イベントディスクリプタ生成方法において詳述した任意の形態を用いることができる。ここで、イベントディスクリプタ解析は、ディスクリプタの表示方法に応じて、任意の適切な手法を用いて実施することができる。例えば、文字を使用する場合は、文

字処理のためのアラインメント解析のようなアルゴリズムを用いることができる。このようなアルゴリズムとしては、例えば、アラインメント解析、自己組織化マップ、クラスター分析、遺伝的アルゴリズム、自然言語処理における構文解析などを使用することができるが、それらに限定されないことが理解される。

#### 【0363】

別の実施形態において、本発明の分析法が対象とする系は、科学的系（例えば、物理学的系、化学的系、生物学的系（例えば、細胞、組織、臓器、生物など）、地球物理学の系、天文学的系など）、社会科学的系（例えば、会社組織など）、人文科学的系（例えば、歴史、地理など）、経済学的系（例えば、株式、為替など）、機械的系（例えば、コンピュータ、装置など）などが挙げられるがそれらに限定されない。特定の実施形態において、分析法が対象とする系は、生物学的系である。特に、本発明の分析法が対象とする系は、細胞であり得る。

#### 【0364】

1つの好ましい実施形態では、本発明の分析法は、系における第1の指標と第2の指標との関係を分析する。この特定の方法は、(A)本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) vを用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および(C) 工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。ここで使用されるイベントディスクリプタ生成方法としては、本明細書において上記ディスクリプタ生成法において詳述した任意の形態を用いることができる。ここで、イベントディスクリプタ解析は、ディスクリプタの表示方法に応じて、任意の適切な手法を用いて実施することができる。例えば、文字を使用する場合は、遺伝的アルゴリズムのようなアルゴリズムを用いることができる。

#### 【0365】

好ましい実施形態では、本発明の上記分析方法における工程(C)における比較は、前記第1および第2のイベントディスクリプタにおいて、挙動が一致する一致イベントタイミングの生成によって行われる。

#### 【0366】

1つの好ましい実施形態において、本発明の分析方法は、第1の系由来の指標と第2の系由来の指標との関係を分析する。この特定の分析方法は、(A)本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および(C)工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。ここで使用されるイベントディスクリプタ生成方法としては、本明細書において上記ディスクリプタ生成法において詳述した任意の形態を用いることができる。ここで、イベントディスクリプタ解析は、ディスクリプタの表示方法に応じて、任意の適切な手法を用いて実施することができる。例えば、文字を使用する場合は、遺伝的アルゴリズムのようなアルゴリズムを用いることができる。

#### 【0367】

別の特定の実施形態において、本発明の分析法は、ある系由来の第1の時点の指標と第2の時点の指標との関係を分析する。この特定の本発明の分析法は、(A) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の時点における、第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の時点における、第2のイベントディスクリプタを生成する工程；(C) 工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。ここで使用されるイベントディスクリプタ生成方法としては、本明細書において上記ディスクリプタ生成法において詳述した任意の形態を用いることができる。ここで、イベントディスクリプタ解析は、ディスクリプタの表示方法に応じて、任意の適切な手法を用いて実施することができる。例えば、文字を使用する場合は、遺伝的アルゴリズムのようなアル



ゴリズムを用いることができる。

【0368】

別の特定の実施形態において、本発明の分析方法は、第1の特徴的挙動および第2の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標を分析する。この特定の本発明の分析法は、(A) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の特徴的挙動を用いて得られる、第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の特徴的挙動を用いて得られる、第2のイベントディスクリプタを生成する工程；(C) 工程(A)および(B)において得られた第1のイベントディスクリプタおよび第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。ここで使用されるイベントディスクリプタ生成方法としては、本明細書において上記ディスクリプタ生成法において詳述した任意の形態を用いることができる。ここで、イベントディスクリプタ解析は、ディスクリプタの表示方法に応じて、任意の適切な手法を用いて実施することができる。例えば、文字を使用する場合は、遺伝的アルゴリズムのようなアルゴリズムを用いることができる。

【0369】

特定の実施形態において、上記比較において、第1のイベントディスクリプタのイベントタイミングと、第2のイベントディスクリプタのイベントタイミングとにおいて、時点が一致するイベントタイミングを抽出する工程を包含する。

【0370】

(ディスクリプタ生成システム)

別の局面において、本発明は、系に関するディスクリプタを作成するシステムを提供する。このシステムは、i) 系に関する少なくとも1つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、ii) 該モニター手段から得られた信号から該系の時系列データを生成し、該時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段とを備え。ここで、モニター手段としては、測定対象の系に関する少なくとも1つの指標を経時的にモニターすることができる限り、どのような手段を用いても良く、そのような手段は、系および指標に応じて変動し、当業者は適宜選択することができることが理解される。そのようなモニター手段としては、例えば、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、位相差顕微鏡などを利用して、直接または間接的に（例えば、反射光強度）計数すること、細胞に特異的なマーカー、抗体、蛍光標識などで染色しその強度を測定する手段、レーザー光源を用いた読取装置、表面プラズモン共鳴（SPR）イメージング、電気信号、化学的または生化学的マーカーのいずれかあるいは複数種を用いる手段に起因する信号の読取装置、CCDカメラ、オートラジオグラフィー、MRI、各種センサー類（温度センサー、酸素電極など）、などを挙げることができるがそれらに限定されない。

【0371】

ここで、本発明のシステムにおいて使用されるディスクリプタ生成手段は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供し、そして(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する、機能を有する。このような機能に関しては、本明細書において「イベントディスクリプタ生成方法」中に詳述しており、当業者は、適宜そのような機能を有する手段を作製することができる。そのような手段としては、例えば、信号を処理することができるコンピュータなどを挙げることができるがそれらに限定されない。

【0372】

本発明のシステムが対象とする系は、科学的系（例えば、物理学的系、化学的系、生物学的系（例えば、細胞、組織、臓器、生物など）、地球物理学的系、天文学的系など）、社会科学的系（例えば、会社組織など）、人文科学的系（例えば、歴史、地理など）、経済学的系（例えば、株式、為替など）、機械的系（例えば、コンピュータ、装置など）などが挙げられるがそれらに限定されない。特定の実施形態において、分析法が対象とする



系は、生物学的系である。特に、本発明の分析法が対象とする系は、細胞であり得る。

#### 【0373】

細胞を対象とする特定の本発明の実施形態において、本発明のシステムは、該細胞に対して一定の環境を保つことができる支持体をさらに備える。このような支持体は、本明細書において他の場所において詳述されている。このような支持体もまた、本発明者らが開発したものであり、従来は細胞に対して一定の環境を保つような支持体を提供することができなかった。特に、遺伝子導入（例えば、トランスフェクション）などでは、このような環境を提供することは不可能であったことから、本発明は、この特定の好ましい実施形態において、細胞の時系列データを入手し、処理することができるという点で画期的なディスクリプタ生成システムを提供することになる。

#### 【0374】

好ましい実施形態では、本発明のシステムにおいて使用されるモニター手段は、信号を出力する手段を備える。このような出力手段は、当該分野において周知の任意の機器を使用することができ、当業者は信号の種類に応じて適宜そのような手段を選択することができる。例えば、モニターの出力が電気信号である場合は、電気信号出力が可能な端子などであり得るがそれに限定されない。

#### 【0375】

好ましい実施形態において、本発明において使用されるディスクリプタ生成手段は、時系列データを生成する手段と、計算処理を行って前記ディスクリプタを生成する手段とを別々に備える。あるいは、これらの時系列データを生成する手段と、計算処理を行って前記ディスクリプタを生成する手段とは、同じ手段が両方の機能を発揮しても良い。

#### 【0376】

1つの実施形態において、本発明において使用されるディスクリプタ生成手段は、前記(A)～(C)の工程を実行することを命令するプログラムが実装されたコンピュータを含む。このような実装方法は、プログラムが格納されたコンピュータ読み取り可能な記録媒体を記録媒体を読み取る手段（例えば、CD-Rであれば、CD-Rドライブ）を介してコンピュータに実装させることによって達成することができる。

#### 【0377】

好ましい実施形態において、本発明のシステムは、ディスクリプタを表示する表示手段をさらに備える。このような表示手段を使用することによって、使用者に対して視覚的な記述および分析を可能にする。表示手段は、ディスクリプタを記述することができる限りどのようなものであっても良いが、例えば、電波、磁波、音、光、色、画像、数字および文字を用いることができ、この表示手段は、選択した表示方法を実施する機能を有する。好ましくは、表示手段は、文字表示機能を有する。このような場合、コンピュータなどに使用されるディスプレイなどが使用され得るがそれに限定されない。音の場合はスピーカーなどを使用することができる。

#### 【0378】

1つの実施形態において、本発明のシステムは、イベントディスクリプタを記録媒体に記録するための記録手段をさらに備える。このような記録手段は、記録媒体に応じて当業者が適宜選択することができ、例えば、記録媒体がCD-Rの場合は、CD-Rに書き込みすることができる任意のドライブ、あるいはハードディスクなどを挙げることができる。

#### 【0379】

(イベントディスクリプタ)

別の局面において、本発明は、系を記述するためのイベントディスクリプタを提供する。このようなイベントディスクリプタは、少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして含む。このようなイベントディスクリプタは、本発明において記載される方法によって生成されることが好ましいが、それに限定されず、この生成方法以外の生成方法を用いても良い。ディスクリプタは、例えば、文字列（シークエンス）として表すことができる。このよう

な場合、特に、イベントシーケンスと呼ぶことがある。文字列として、核酸の1文字表示を使用する場合は、ATGCの4文字またはそれ以下の文字を使用することが可能である。本発明はまた、このようなイベントディスクリプタを記録した記録媒体または伝送媒体（例えば、インターネット、イントラネット、LANなど）を提供し、これらの記録媒体および伝送媒体もまた、本発明の範囲内にあることが理解される。

#### 【0380】

（ディスクリプタ分析システム）

別の局面において、本発明は、系に関するディスクリプタを用いて該系を分析するシステムを提供する。このシステムは、i) 系に関する少なくとも1つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、ii) 該モニター手段から得られた信号から該系の時系列データを生成し、該時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段と iii) 該ディスクリプタ生成手段を分析する分析手段とを備える。ここで、本発明のシステムにおいて使用されるモニター手段は、本発明のディスクリプタ生成システムにおいて使用される任意の形態を使用することができる。ここで、本発明のシステムにおいて使用されるディスクリプタ生成手段は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供し、そして(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する。このような機能に関しては、本明細書において「イベントディスクリプタ生成方法」中に詳述しており、当業者は、適宜そのような機能を有する手段を作製することができる。そのような手段としては、例えば、信号を処理することができるコンピュータなどを挙げることができるがそれらに限定されない。分析手段もまた、生成されるディスクリプタの記述方法に応じて適宜選択することができる。

#### 【0381】

本発明のシステムが対象とする系は、科学的系（例えば、物理学的系、化学的系、生物学的系（例えば、細胞、組織、臓器、生物など）、地球物理学的系、天文学的系など）、社会科学的系（例えば、会社組織など）、人文科学的系（例えば、歴史、地理など）、経済学的系（例えば、株式、為替など）、機械的系（例えば、コンピュータ、装置など）などが挙げられるがそれらに限定されない。特定の実施形態において、分析法が対象とする系は、生物学的系である。特に、本発明の分析法が対象とする系は、細胞であり得る。

#### 【0382】

細胞を対象とする特定の本発明の実施形態において、本発明のシステムは、該細胞に対して一定の環境を保つことができる支持体をさらに備える。このような支持体は、本明細書において他の場所において詳述されている。このような支持体もまた、本発明者らが開発したものであり、従来は細胞に対して一定の環境を保つような支持体を提供することができなかった。特に、遺伝子導入（例えば、トランスフェクション）などでは、このような環境を提供することは不可能であったことから、本発明は、この特定の好ましい実施形態において、細胞の時系列データを入手し、処理することができるという点で画期的なディスクリプタ生成システムを提供することになる。

#### 【0383】

好ましい実施形態では、本発明のシステムにおいて使用されるモニター手段は、信号を出力する手段を備える。このような出力手段は、当該分野において周知の任意の機器を使用することができ、当業者は信号の種類に応じて適宜そのような手段を選択することができる。例えば、モニターの出力が電気信号である場合は、電気信号出力が可能な端子などであり得るがそれに限定されない。

#### 【0384】

好ましい実施形態において、本発明において使用されるディスクリプタ生成手段は、時系列データを生成する手段と、計算処理を行って前記ディスクリプタを生成する手段とを別々に備える。あるいは、これらの時系列データを生成する手段と、計算処理を行って前記ディスクリプタを生成する手段とは、同じ手段が両方の機能を発揮しても良い。

**【0385】**

1つの実施形態において、本発明において使用されるディスクリプタ生成手段は、前記(A)～(C)の工程を実行することを命令するプログラムが実装されたコンピュータを含む。このような実装方法は、プログラムが格納されたコンピュータ読み取り可能な記録媒体を記録媒体を読み取る手段(例えば、CD-Rであれば、CD-Rドライブ)を介してコンピュータに実装させることによって達成することができる。

**【0386】**

好ましい実施形態において、本発明のシステムは、ディスクリプタを表示する表示手段をさらに備える。このような表示手段を使用することによって、使用者に対して視覚的な記述および分析を可能にする。表示手段は、ディスクリプタを記述することができる限りのようなものであっても良いが、例えば、電波、磁波、音、光、色、画像、数字および文字などを用いることができ、この表示手段は、選択した表示方法を実施する機能を有する。好ましくは、表示手段は、文字表示機能を有する。このような場合、コンピュータなどに使用されるディスプレイなどが使用され得るがそれに限定されない。音の場合はスピーカーなどを使用することができる。

**【0387】**

1つの実施形態において、本発明のシステムは、イベントディスクリプタを記録媒体に記録するための記録手段をさらに備える。このような記録手段は、記録媒体に応じて当業者が適宜選択することができ、例えば、記録媒体がCD-Rの場合は、CD-Rに書き込みすることができる任意のドライブ、あるいはハードディスクなどを挙げることができる。

**【0388】**

1つの実施形態において、本発明において使用される分析手段は、少なくとも1つのイベントディスクリプタをアルゴリズム解析する機能を有する。このようなアルゴリズムとしては、本明細書の(分析方法)において詳述した任意の形態を使用することができる。そのようなアルゴリズムを実行するための方法もまた、当該分野において周知であり、例えば、実行するためのプログラムをコンピュータに実装させて実行させる手段などをあげることができる。

**【0389】**

(イベントシーケンス分析)

好ましい局面において、本発明は、少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析する方法を提供する。この方法は、(A)少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B)該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C)該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、(D)該シーケンスを解析する工程と、を包含する。ここで、時系列データの入手、特徴的挙動の提供については、本明細書において「イベントディスクリプタ生成方法」の節で詳述した任意の形態を用いることができる。イベントタイミングの抽出についてもまた、同様に本明細書において「イベントディスクリプタ生成方法」の節で詳述した任意の形態を用いることができる。シーケンス生成については、任意の表示手段を用いて、その手段(例えば、文字)の列としてディスクリプタを記述することによって実施することができる。代表的には、文字列または数列として表記することができる。

**【0390】**

本発明のこの方法において、シーケンスの解析は、遺伝的アルゴリズムを用いることができるが、それに限定されず、任意のアルゴリズムを用いることができることが理解される。

**【0391】**

1つの好ましい実施形態において、本発明は、少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析するシステムを提供する。このシステムは

、i) 系に関する少なくとも1つの指標を経時的にモニターするモニター手段と、ii) 該モニター手段から得られた信号から該系の時系列データを生成し、該時系列データを計算処理してイベントディスクリプタを生成するディスクリプタ生成手段と iii) 該シーケンスを解析する手段と、を備える。具体的には、ディスクリプタ生成手段は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供し、そして(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する。ここで、モニター手段およびディスクリプタ生成手段は、本明細書において上記したような任意の形態を用いることができる。

#### 【0392】

シーケンスの解析には、当該分野において公知の任意のアルゴリズムを用いることができ、例えば、遺伝的アルゴリズムを用いることが可能である。

#### 【0393】

(プログラム)

以下に本発明が提供するプログラムを説明するが、プログラムの記述は、当該分野において任意の言語（例えば、C++言語、Perl、Basic、html、XML、Pascal、FORTRANなど）を挙げることができるがそれらに限定されない。なお、特に限定しない限り、本明細書では、プログラムというとき、コンピュータプログラムを指すことが理解される。

#### 【0394】

別の局面において、本発明は、少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法をコンピュータに実現させるプログラムを提供する。ここでプログラムに含まれるべき方法は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

#### 【0395】

他の局面において、本発明は、少なくとも1つの系を、該系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを提供する。このプログラムにおいて使用される方法は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、(D) 少なくとも1つの該イベントディスクリプタを解析する工程と、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

#### 【0396】

別の局面において、本発明は、系における第1の指標と第2の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを提供する。ここで使用される方法は、(A) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および(C) 該工程(A) および(B) において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

#### 【0397】

別の局面において、本発明は、第1の系由来の指標と第2の系由来の指標との関係を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを提供する。ここで使用される方法は

、(A) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および(C) 該工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

【0398】

別の局面において、本発明は、第1の特徴的挙動および第2の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを提供する。ここで使用される方法は、(A) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の特徴的挙動を用いて得られる、第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の特徴的挙動を用いて得られる、第2のイベントディスクリプタを生成する工程；(C) 該工程(A)および(B)において得られた第1のイベントディスクリプタおよび第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

【0399】

別の局面において、本発明は、少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系を分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを提供する。ここで使用される方法は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、(D) 該シーケンスを解析する工程を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

【0400】

（記録媒体）

以下に本発明が提供する記録媒体について説明するが、記録媒体としては、プログラムを記録することができる限り、任意の形態（例えば、フレキシブルディスク、MO、CD-ROM、CD-R、DVD-ROMのような任意のタイプ）を使用することができることが理解される。

【0401】

1つの局面において、本発明は、少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体を提供する。ここで使用される方法は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

【0402】

別の局面において、本発明は、少なくとも1つの系を、該系に関するイベントディスクリプタを用いて分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体を提供する。ここで使用される方法は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、(D) 少なくとも1つの該イベントディスクリプタを解析する工程と、

を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

#### 【0403】

別の局面において、本発明は、系における第1の指標と第2の指標との関係进行分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体を提供する。ここで使用される方法は、(A) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および(C) 該工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

#### 【0404】

別の局面において、本発明は、第1の系由来の指標と第2の系由来の指標との関係进行分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体を提供する。ここで使用される方法は、(A) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の指標に関する第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の指標に関する第2のイベントディスクリプタを生成する工程；および(C) 該工程(A)および(B)において得られた第1および第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

#### 【0405】

別の局面において、本発明は、第1の特徴的挙動および第2の特徴的挙動を用いて得られるイベントディスクリプタを用いて、ある系由来の指標进行分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体を提供する。ここで使用される方法は、(A) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第1の特徴的挙動を用いて得られる、第1のイベントディスクリプタを生成する工程；(B) 本発明のイベントディスクリプタ生成方法を用いて、第2の特徴的挙動を用いて得られる、第2のイベントディスクリプタを生成する工程；(C) 該工程(A)および(B)において得られた第1のイベントディスクリプタおよび第2のイベントディスクリプタを比較する工程、を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

#### 【0406】

別の局面において、本発明は、少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタのシーケンスを用いて系进行分析する方法をコンピュータに実現させるプログラムを記録する記録媒体を提供する。ここで使用される方法は、(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングをシーケンスとして記述するイベントディスクリプタを生成する工程と、(D) 該シーケンスを解析する工程を包含する。この方法としては、本明細書において（イベントディスクリプタ生成方法）および（分析方法）中で詳述した任意の形態を用いることができる。

#### 【0407】

（外来因子との相関付け）

別の局面において、本発明は、外来因子と、外来因子に対する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の応答とを相関付ける方法を提供する。この方法では、a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を外来因子に曝露する工程；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニター



して、上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る工程；およびc) 上記外来因子と、上記ディスクリプタとを相関付ける工程が包含される。

**【0408】**

本発明において相関付けがされる外来因子はどのようなものでもよい。そのような外来因子は、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に直接または間接的に適用可能であるものが好ましい。外来因子の曝露方法は当該分野において周知であり、その外来因子の種類などによって変動する。物質であれば、その物質を溶媒中に溶解し、その溶液を生物学的系（例えば、細胞、生物）を含む培地中に滴下することによって曝露が達成される。

**【0409】**

本発明の相関付けの方法でもまた、ディスクリプタの生成は、上述のように行うことができる。

**【0410】**

本発明の相関付けの方法における、外来因子と、ディスクリプタとの相関付けは、種々の方法を提供して行うことができる。簡便には、ある外来因子が滴下された場合のディスクリプタをパターン化し、そのディスクリプタからの相違が少ない場合には、その外来因子が滴下されたと推定することができる。

**【0411】**

好ましくは、生物学的系（例えば、細胞、生物）は、固相支持体（例えば、アレイ、プレート、マイクロタイタープレートなど）に固定された状態でモニターされる。そのような固定方法は、当該分野において公知の方法または本明細書において記載される方法に基づいて行うことができる。

**【0412】**

好ましい実施形態において、本発明の相関付け方法では、少なくとも2つの外来因子を使用して、各外来因子に対するディスクリプタを得る工程を包含してもよい。このような外来因子は、ある実施形態では、少なくとも3つ、あるいは4つ、より好ましくは、少なくとも10個用いられ得るがそれらに限定されない。

**【0413】**

特定の実施形態において、本発明の相関付けの方法は、少なくとも2つのディスクリプタを類別することにより、該ディスクリプタに対応する外来因子を類別する工程を包含する。このような類別は、当業者は、本明細書の記載を参酌すれば、容易に行うことができる。このような類別により、本発明の方法を用いて、未知の外来因子の相関付けおよび同定を達成することができる。

**【0414】**

好ましい実施形態では、生物学的因子として転写制御配列が使用される場合は、そのような配列は、プロモーター、エンハンサー、サイレンサー、他のゲノム構造中構造遺伝子のランキング配列およびエキソン以外のゲノム配列などであり得るがそれらに限定されない。プロモーターが好ましい。転写状態を直接測定することができるからである。

**【0415】**

特定の実施形態では、転写制御配列群は、構成的プロモーター、特異的プロモーターおよび誘導性プロモーターなどであり得る。ここで、プロモーターは、どのようなものでもよく、むしろ、種類を選ばないことが特徴である。本発明の方法を用いることにより、ディスクリプタを「プロセス」という視点で解析することが可能となったことから、任意のプロモーターまたはそのセットを用いて生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を判定することが可能になった。そのような判定は、従来技術では不可能であったことであり、本発明は、従来技術からは達成不可能であったことを達成したという意味でその有用性は高い。

**【0416】**

好ましい実施形態では、モニターされる因子（例えば、転写制御配列のような生物学的



因子)は、少なくとも2つ使用される。少なくとも2つの因子を観察することによって、通常80%以上(好ましい場合は90%以上、場合によってはほぼ100%)の生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態の同定が可能になるからである。より好ましくは、モニターされる生物学的因子は、少なくとも3つの生物学的因子を含む。少なくとも3つの生物学的因子を観察することによって、通常90%以上(好ましい場合は95%以上、場合によってはほぼ100%)の生物学的因子を同定することが可能となるからである。最も好ましい実施形態において、モニターされる生物学的因子は、少なくとも8つの転写制御配列を含む。少なくとも8つの生物学的因子を観察することによって、通常、すべての生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態を同定することが可能となるからである。このように、任意の生物学的因子を選択したにもかかわらず、上述のような少ない数のみを選択し、それをモニターすることによって、ほぼすべての生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態を判定することができることは、予想されていなかったことであり、これは、時間点ごとに観察し、それをヘテロな集団として統計処理をした従来の判定方法に比較して、はるかに簡便で精密で正確な判定を提供することになる。

#### 【0417】

従って、本発明の判定方法では、モニターする前に、生物学的因子群から、少なくとも1つの生物学的因子を任意に選択する工程をさらに包含することが好ましい。本発明の1つの重要な特徴は、生物学的因子として、点ごとの調査では特異性を示していないものでも使用可能であるという点にあるからである。

#### 【0418】

好ましい実施形態において、このようなディスクリプタは、リアルタイムで提示される。ここで、リアルタイムは、実質的に同時に表示することができる限り、ある程度のタイムラグが生じてよい。許容されるタイムラグは、求められるリアルタイムの同時性によるが、例えば、最大で10秒であり、より好ましくは最大で1秒であり得る。例えば、リアルタイムの外来因子の同定が必要な環境測定などでは、そのリアルタイム性は、例えば、最大で1秒または最大で0.1秒などであってもよい。あるいは、データがリアルタイムで記録媒体に格納された後、格納されたデータに基づいてタイムラグをもってそのデータに対応するディスクリプタが提示されてもよい。

#### 【0419】

本発明の相関付けの好ましい実施形態において、工程c)では、外来因子との相関付けに使用される上記ディスクリプタの情報として、該ディスクリプタの位相が用いられる。位相は、ある周期における信号強度がプラスおよびマイナスの二種類で表示され、そのように単純化された方法を用いても、生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系を同定あるいは外来因子を同定することができることから、本発明の方法の精密性が実証される。

#### 【0420】

好ましくは、本発明の方法では、生物学的系(例えば、細胞、生物)は、アレイ上で培養されることが有利である。アレイ上で培養することによって、多数の生物学的系(例えば、細胞、生物)の観察を一度に行うことができるからである。好ましくは、アレイのような固体支持体上で生物学的系(例えば、細胞、生物)が固定されるときは、塩が使用され得る。

#### 【0421】

好ましい実施形態において、生物学的系(例えば、細胞、生物)の状態の経時的モニターは、上記アレイから画像データを得る工程を包含する。画像データを提供することによって、目視も可能になり、人間(特に、医師などの当業者)の目による判断を得ることが容易になるからである。

#### 【0422】

本発明の好ましい実施形態において、外来因子とディスクリプタとを相関付けの工程は、ディスクリプタの位相の異同を識別することを包含する。位相は上述したように、簡便

な指標であり、その情報処理が簡便であるからであり、その簡便な情報処理によるのみで、生物学的系（例えば、細胞、生物）を十分に同定することが可能である。

#### 【0423】

好ましい実施形態において、本発明の方法において同定されるべき外来因子としては、温度変化、湿度変化、電磁波、電位差、可視光線、赤外線、紫外線、X線、化学物質、圧力、重力変化、ガス分圧および浸透圧などが挙げられるがそれらに限定されない。このような因子は、従来の方法では、十分に同定することができなかったが、プロセスを重視した本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）の判定方法を用いることによって、十分に因子の生物学的系（例えば、細胞、生物）に対する影響を調査することが可能になった。

#### 【0424】

特に好ましい実施形態では、本発明の方法において同定されるべき外来因子は化学物質であり、そのような化学物質としては、生体分子、化学合成物または培地などが挙げられる。

#### 【0425】

このような生体分子としては、例えば、核酸、タンパク質、脂質、糖、プロテオリピッド、リポプロテイン、糖タンパク質およびプロテオグリカンなどが挙げられるがそれらに限定されない。このような生体分子は、生物に対して影響を与えることが公知であるか、未知であってもその可能性が十分に高いことから、調査対象として重要なものであると考えられる。

#### 【0426】

特に好ましくは、生物学的系（例えば、細胞、生物）に影響を与えることが期待される、ホルモン、サイトカイン、細胞接着因子、細胞外マトリクス、レセプターのアゴニストまたはアンタゴニストなどが調査されるべき生体分子として利用される。

#### 【0427】

(外来因子の同定)

本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に与えられた未同定の外来因子を推定するための方法を利用することができる。本発明の方法は、a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を複数の既知の外来因子に曝露する工程；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する因子群から選択される少なくとも1つの因子に関連する状態を経時的にモニターして、既知の外来因子の各々に対する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る工程；c) 上記既知の外来因子の各々と、上記ディスクリプタの各々とを相関付ける工程；d) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を未同定の外来因子に曝露する工程；e) 上記選択された因子に関連する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして、未同定の外来因子に関する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る工程；f) 上記工程（b）で得られたディスクリプタの中から、上記工程（e）で得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する工程；およびg) 上記未同定の外来因子は、上記工程（f）において決定されたディスクリプタに対応する上記既知の外来因子であることを決定する工程；を包含する。

#### 【0428】

この方法において、外来因子の曝露は、本明細書において上述し、実施例において例示するように行うことができる。ディスクリプタの生成もまた、本明細書において上述し、実施例において例示するように行うことができる。相関付けもまた、本明細書において上述し、実施例において例示するように行うことができる。このようにして、既知の外来遺伝子に関する情報がそろったところに、未同定の外来因子について同様のモニターを行い、それらを比較して、その未同定の外来因子が既知のものであるかどうかを判定することが可能である。この場合、ディスクリプタがまったく同じであれば、当然に同じであると判断することが可能であるが、実質的に同じである場合もまた、既知外来因子と判定する

ことが可能である。そのような判定は、その既知の外来因子に関する情報の量および質に依存する。そのような判定の判断は、当業者には容易であり、種々の要素を考慮して決定することができる。

#### 【0429】

(外来因子推定方法)

本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に与えられた未同定の外来因子を推定するための方法を利用することができる。このような方法は、a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する少なくとも1つの因子に関して、既知の外来因子と、上記既知の外来因子に対応する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタとの相関関係に関するデータを提供する工程；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を未同定の外来因子に曝露する工程；c) 上記選択された因子に関連する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして、上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る工程；d) 上記工程（a）において提供された、上記ディスクリプタの中から、上記工程（c）において得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する工程；およびe) 上記未同定の外来因子は、上記決定されたディスクリプタに対応する上記既知の外来因子であることを決定する工程を包含する。

#### 【0430】

ここで、外来遺伝子の曝露、ディスクリプタ生成、相関付けなどは、本明細書において上述し、実施例において例示するような技術を利用することができる。

#### 【0431】

(状態提示システム)

本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を提示するためのシステムを利用することができる。このようなシステムは、a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に由来する少なくとも1つの生物学的因子に関連する転写状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタを得る手段；およびb) 上記ディスクリプタを提示する手段を備える。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0432】

本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示方法を実行するコンピュータ構成あるいはそれを実現するシステムの例を図17を参照して示す。図17は、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示方法を実行するコンピュータの500の構成例を示す。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0433】

コンピュータ500は、入力部501と、CPU502と、出力部503と、メモリ504と、バス505とを備える。入力部501と、CPU502と、出力部503と、メモリ504とは、バス505によって相互に接続されている。入力部501と出力部503とは入出力装置506に接続されている。

#### 【0434】

コンピュータ500によって実行される生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示の処理の概略を説明する。

#### 【0435】

生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示方法を実行させるプログラム（以下、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示プログラムという）は、例えば、メモリ502に格納されている。あるいは、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示プログラムは、それぞれ独立してあるいは一緒に、フレキシブルディスク、MO、CD-ROM、CD-R、DV

D-ROMのような任意のタイプの記録媒体に記録され得る。あるいは、アプリケーションサーバに格納されていてもよい。そのような記録媒体に記録された生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示プログラムは、入出力装置506（例えば、ディスクドライブ、ネットワーク（例えば、インターネット））を介してコンピュータ500のメモリ504にロードされる。CPU502が生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示プログラムを実行することによって、コンピュータ500は、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態提示方法の処理を実行する装置として機能する。

#### 【0436】

入力部501を介して、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に関する情報などを入力する。また、測定されたディスクリプタのデータも入力される。必要に応じて、既知の情報に関する情報も入力してもよい。

#### 【0437】

CPU502は、入力部501で入力された情報をもとに、ディスクリプタデータおよび生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の情報から表示データを生成し、メモリ504に表示データを格納する。その後、CPU502は、これらの情報をメモリ504に格納し得る。その後、出力部503は、CPU502が選択した生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を表示データとして出力する。出力されたデータは、入出力装置506から出力され得る。

#### 【0438】

（状態判定システム）

本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を判定するシステムを利用することができる。このようなシステムは、a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に由来する生物学的因子群から選択される少なくとも1つの生物学的因子に関連する転写状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手段；およびb) 上記転写状態のディスクリプタから上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を判定する手段、を備える。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0439】

本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態判定方法を実行するコンピュータ構成あるいはそれを実現するシステムの例を図17を参照して示す。図17は、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態判定方法を実行するコンピュータの500の構成例を示す。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0440】

コンピュータ500は、入力部501と、CPU502と、出力部503と、メモリ504と、バス505とを備える。入力部501と、CPU502と、出力部503と、メモリ504とは、バス505によって相互に接続されている。入力部501と出力部503とは入出力装置506に接続されている。

#### 【0441】

コンピュータ500によって実行される生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態判定の処理の概略を説明する。

#### 【0442】

生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態判定方法を実行させるプログラム（以下、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態判定プログラムという）は、例えば、メモリ502に格納されている。あるいは、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態判定プログラムは、それぞれの独立してあるいは一緒に、フレキシブルディスク、MO、CD-ROM、CD-R、DVD-ROMのような任意のタイプの記録媒体に記録され得る。あるいは、アプリケーションサーバに格納されていてもよい。そのような記録媒体に記録された生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態判定方法を実行する装置として機能する。

、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態判定プログラムは、入出力装置506(例えば、ディスクドライブ、ネットワーク(例えば、インターネット))を介してコンピュータ500のメモリ504にロードされる。CPU502が生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態判定プログラムを実行することによって、コンピュータ500は、本発明の生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態判定方法の処理を実行する装置として機能する。

#### 【0443】

入力部501を介して、生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系に関する情報などを入力する。また、測定されたディスクリプタのデータも入力される。必要に応じて、既知の情報に関する情報も入力してもよい。

#### 【0444】

CPU502は、入力部501で入力された情報をもとに、ディスクリプタデータおよび生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の情報から生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態を判定し、その結果を判定結果データとして生成し、メモリ504に判定結果データを格納する。その後、CPU502は、これらの情報をメモリ504に格納し得る。その後、出力部503は、CPU502が選択した生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態を判定結果データとして出力する。出力されたデータは、入出力装置506から出力され得る。

#### 【0445】

別の局面において、本発明は、外来因子と、外来因子に対する生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の応答とを相関付けるためのシステムを提供する。このシステムは、a)上記生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系を外来因子に曝露する手段; b)上記生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系に存在する少なくとも1つの因子に関連する転写状態を経時的にモニターして、上記生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手段; およびc)上記外来因子と、上記ディスクリプタとを相関付ける手段を備える。このようなシステムもまた、上述のシステムと同様にコンピュータを用いて実現することができる。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0446】

(外来因子推定システム)

本発明は、生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系のディスクリプタから、生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系に与えられた未同定の外来因子を推定するためのシステムを利用することができる。このようなシステムは、a)上記生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系を複数の既知の外来因子に曝露する手段; b)上記生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系に存在する因子群から選択される少なくとも1つの生物学的因子に関連する生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして、既知の外来因子の各々に対する上記生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手段; c)上記既知の外来因子の各々と、上記ディスクリプタの各々とを相関付ける手段; d)上記生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系を未同定の外来因子に曝露する手段; e)上記選択された因子に関連する状態を経時的にモニターして、未同定の外来因子に関する上記生物学的系(例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手段; f)上記手段(b)で得られたディスクリプタの中から、上記手段(e)で得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する手段; およびg)上記未同定の外来因子は、上記手段(f)において決定されたディスクリプタに対応する上記既知の外来因子であることを決定する手段を備える。このようなシステムもまた、上述のシステムと同様にコンピュータを用いて実現することができる。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0447】

(外来因子推定システム)

本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に与えられた未同定の外来因子を推定するためのシステムを利用することができる。このようなシステムは、a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する因子群から選択される少なくとも1つのプロモーターに関して、既知の外来因子と、上記既知の外来因子に対応する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタとの相関関係に関するデータを提供する手段；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を未同定の外来因子に曝露する手段；c) 上記選択された生物学的因子に関連する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして、上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手段；d) 上記手段（a）において提供された、上記ディスクリプタの中から、上記手段（c）において得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する手段；およびe) 上記未同定の外来因子は、上記決定されたディスクリプタに対応する上記既知の外来因子であることを決定する手段を備える。このようなシステムもまた、上述のシステムと同様にコンピュータを用いて実現することができる。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0448】

本発明が上述のようにシステム形態として提供される場合、各々の構成要件は、本発明が方法として提供されるのと同様の詳細なまたは好ましい実施形態を適用して実施することが可能であり、そのような好ましい実施形態の選択は、当業者には容易であり、当業者は、このようなシステムの好ましい実施形態を、本明細書の記載を参酌して容易に行うことができる。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0449】

（状態提示プログラム）

本発明は、コンピュータに生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を提示する処理を実行させるためのプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を利用することができる。ここで、この記録媒体には、少なくとも、a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に由来する生物学的因子群から選択される少なくとも1つの生物学的因子に関連する転写状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順；およびb) 上記ディスクリプタを提示する手順、を実行させるためのプログラムが記録されている。

#### 【0450】

別の局面において、本発明は、コンピュータに、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を判定する処理を実行させるためのプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供する。このような記録媒体には、少なくともa) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に由来する少なくとも1つの因子に関連する状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタを得る手順；およびb) 上記状態のディスクリプタから上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を判定する手順、を実行させるためのプログラムが記録されている。

#### 【0451】

別の局面において、本発明は、コンピュータに、外来因子と、外来因子に対する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の応答とを相関付けるための処理を実行させるためのプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供する。この記録媒体には、少なくともa) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を外来因子に曝露する手順；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する少なくとも1つの因子に関連する状態を経時的にモニターして、上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順；およびc) 上記外来因子と、上記ディスクリプタとを相関付ける手順、を



実行させるためのプログラムが記録されている。

【0452】

他の局面において、本発明は、コンピュータに、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に与えられた未同定の外来因子を推定するための処理を実行させるためのプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供する。この記録媒体には、少なくとも a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を複数の既知の外来因子に曝露する手順； b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する少なくとも 1 つの因子に関連する状態を経時的にモニターして、既知の外来因子の各々に対する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順； c) 上記既知の外来因子の各々と、上記ディスクリプタの各々とを相関付ける手順； d) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を未同定の外来因子に曝露する手順； e) 上記選択されたプロモーターに関連する転写状態を経時的にモニターして、未同定の外来因子に関する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順； f) 上記手順（b）で得られたディスクリプタの中から、上記手順（e）で得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する手順； および g) 上記未同定の外来因子は、上記手順（f）において決定されたディスクリプタに対応する上記既知の外来因子であることを決定する手順、を実行させるためのプログラムが記録されている。

【0453】

他の局面において、本発明は、コンピュータに、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に与えられた未同定の外来因子を推定するための処理を実行させるためのプログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供する。この記録媒体には、少なくとも a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する少なくとも 1 つの因子に関して、既知の外来因子と、上記既知の外来因子に対応する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタとの相関関係に関するデータを提供する手順； b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を未同定の外来因子に曝露する手順； c) 上記選択されたプロモーターに関連する転写状態を経時的にモニターして、上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順； d) 上記手順（a）において提供された、上記ディスクリプタの中から、上記手順（c）において得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する手順； および e) 上記未同定の外来因子は、上記決定されたディスクリプタに対応する上記既知の外来因子であることを決定する手順、を実行させるためのプログラムが記録されている。

【0454】

本発明が上述のように記録媒体形態として提供される場合、各々の構成要件は、本発明が方法として提供されるのと同様の詳細なまたは好ましい実施形態を適用して実施することが可能であり、そのような好ましい実施形態の選択は、当業者には容易であり、当業者は、このような記録媒体の好ましい実施形態を、本明細書の記載を参酌して容易に行うことができる。

【0455】

別の局面において、本発明は、コンピュータに生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を提示する処理を実行させるためのプログラムを提供する。ここで、このプログラムは、少なくとも a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に由来する因子群から選択される少なくとも 1 つの生物学的因子に関連する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順； および b) 上記ディスクリプタを提示する手順、を実行させる。

【0456】



別の局面において、本発明は、コンピュータに、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を判定する処理を実行させるためのプログラムを提供する。ここで、このプログラムは、少なくとも a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に由来する少なくとも 1 つの因子に関連する状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順；および b) 上記転写状態のディスクリプタから上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を判定する手順、を実行させる。

**【0457】**

別の局面において、本発明は、コンピュータに、外来因子と、外来因子に対する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の応答とを相関付けるための処理を実行させるためのプログラムを提供する。このプログラムは、少なくとも a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を外来因子に曝露する手順；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する少なくとも 1 つの因子に関連する状態を経時的にモニターして、上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順；および c) 上記外来因子と、上記ディスクリプタとを相関付ける手順、を実行させる。このような手順を実行させるための技術は、当該分野において周知であり、その目的に応じて適切なプログラムを当業者は作成することができる。

**【0458】**

他の局面において、本発明は、コンピュータに、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に与えられた未同定の外来因子を推定するための処理を実行させるためのプログラムを提供する。このプログラムは、少なくとも a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を複数の既知の外来因子に曝露する手順；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する少なくとも 1 つの因子に関連する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして、既知の外来因子の各々に対する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順；c) 上記既知の外来因子の各々と、上記ディスクリプタの各々とを相関付ける手順；d) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を未同定の外来因子に曝露する手順；e) 上記選択されたプロモーターに関連する転写状態を経時的にモニターして、未同定の外来因子に関する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順；f) 上記手順（b）で得られたディスクリプタの中から、上記手順（e）で得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する手順；および g) 上記未同定の外来因子は、上記手順（f）において決定されたディスクリプタに対応する上記既知の外来因子であることを決定する手順、を実行させる。

**【0459】**

他の局面において、本発明は、コンピュータに、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に与えられた未同定の外来因子を推定するための処理を実行させるためのプログラムを提供する。このプログラムは、少なくとも a) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に存在する少なくとも 1 つの因子に関して、既知の外来因子と、上記既知の外来因子に対応する上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタとの相関関係に関するデータを提供する手順；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系を未同定の外来因子に曝露する手順；c) 上記選択された因子に関連する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして、上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手順；d) 上記手順（a）において提供された、上記ディスクリプタの中から、上記手順（c）において得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する手順；および e) 上記未同定の外来因子は、上

記決定されたディスクリプタに対応する上記既知の外来因子であることを決定する手順、を実行させる。

#### 【0460】

本発明が上述のようにプログラム形態として提供される場合、各々の構成要件は、本発明が方法として提供されるのと同様の詳細なまたは好ましい実施形態を適用して実施することが可能であり、そのような好ましい実施形態の選択は、当業者には容易であり、当業者は、このようなプログラムの好ましい実施形態を、本明細書の記載を参酌して容易に行うことができる。そのようなプログラムの記述形式は、当業者には周知であり、例えば、C++言語などを応用することができる。

#### 【0461】

別の局面において、本発明は、被検体を診断する方法およびシステムを提供する。この診断方法は、a) 上記被検体の生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に由来する少なくとも1つの因子に関連する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る工程；b) 上記状態のディスクリプタから上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を判定する工程；およびc) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態から上記被検体の状態、障害（例えば、疾患）を判定する工程、を包含する。この診断方法がシステムとして提供される場合、本発明のシステムは、a) 上記被検体の生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系に由来する少なくとも1つの因子に関連する生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を経時的にモニターして上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系のディスクリプタを得る手段；b) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態のディスクリプタから上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態を判定する手段；およびc) 上記生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態から上記被検体の状態、障害（例えば、疾患）を判定する手段、を備える。このように、本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）の種々の状態、生存、分化、薬剤耐性、適切な抗がん剤の選択、適切な移植生物学的系（例えば、細胞、生物）の選択などのテーラーメイド診断および治療に応用可能である。好ましくは、本発明の診断方法は、診断結果に応じて選択した治療または予防を被検体に施す工程を包含する治療または予防方法として提供される。別の好ましい実施形態では、本発明の診断システムは、診断結果に応じて選択した治療または予防を提供する手段を備える、治療または予防システムとして提供される。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0462】

本発明の診断方法または治療方法を実行するコンピュータ構成あるいはそれを実現するシステムの例を図17を参照して示す。図17は、本発明の診断方法を実行するコンピュータの500の構成例を示す。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0463】

コンピュータ500は、入力部501と、CPU502と、出力部503と、メモリ504と、バス505とを備える。入力部501と、CPU502と、出力部503と、メモリ504とは、バス505によって相互に接続されている。入力部501と出力部503とは入出力装置506に接続されている。

#### 【0464】

コンピュータ500によって実行される関連付けの処理の概略を説明する。

#### 【0465】

関連付け方法および／または処置もしくは予防の選択を実行させるプログラム（以下、それぞれ関連付けプログラムおよび選択プログラムという）は、例えば、メモリ502に格納されている。あるいは、関連付けプログラムおよび選択プログラムは、それぞれ独立してあるいは一緒に、フレキシブルディスク、MO、CD-ROM、CD-R、DVD-ROMのような任意のタイプの記録媒体に記録され得る。あるいは、アプリケーションサ

ーバに格納されていてもよい。そのような記録媒体に記録された関連付けプログラムおよび／または選択プログラムは、出入力装置 506（例えば、ディスクドライブ、ネットワーク（例えば、インターネット））を介してコンピュータ 500 のメモリ 504 にロードされる。CPU 502 が関連付けプログラムおよび／または選択プログラムを実行することによって、コンピュータ 500 は、本発明の関連付け方法および／または選択方法の処理を実行する装置として機能する。

#### 【0466】

入力部 501 を介して、ディスクリプタの分析の結果（例えば、位相など）および生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態に関する情報などを入力する。必要に応じて、ディスクリプタと関連付けられる状態、障害または疾患などの副次的情報、処置および／または予防に関する情報も入力してもよい。

#### 【0467】

CPU 502 は、入力部 501 で入力された情報をもとに、ディスクリプタに関する情報と生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態または被検体の状態、障害または疾患に関する情報、および必要に応じて予防または治療方法とを関連付け、メモリ 504 に関連データを格納する。その後、CPU 502 は、これらの情報をメモリ 504 に格納し得る。その後、出力部 503 は、CPU 502 が選択した生物学的系（例えば、細胞、生物）、経済学的系のような系の状態に関する情報、被検体の状態、障害または疾患に関する情報、および必要に応じて予防または治療方法などを診断情報として出力する。出力されたデータは、入出力装置 506 から出力され得る。

#### 【0468】

（データ生成）

1つの実施形態において、本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）の情報に関するディスクリプタデータを生成する方法を提供する。この方法は、a) 生物学的系（例えば、細胞、生物）を支持体上に固定して配置する工程；および b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターして該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタのデータを生成する工程；を包含する。この形態の本発明の重要な特徴のひとつは、生物学的系（例えば、細胞、生物）に関して継続して（例えば、経時的に）同一の情報が得られるように、生物学的系（例えば、細胞、生物）を実質的に支持体上の同一の箇所に固定することができるようになった点にある。これにより、生物学的系（例えば、細胞、生物）の生物学的因子およびその集合体の経時的モニターが可能となった。経時的モニターが可能となったことにより、生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタを得ることができ、デジタル生物学的系（例えば、細胞、生物）を構築することが可能となった。生物学的系（例えば、細胞、生物）を支持体に固定するために、本発明は、支持体において、例えば、塩のような固定化剤が使用され得る。塩と、正に荷電した物質と負に荷電した物質との複合体と、生物学的系（例えば、細胞、生物）との組み合わせで支持体に生物学的系（例えば、細胞、生物）が固定され得る。そのような塩としてはどのようなものでも使用することができ、例えば、塩化カルシウム、リン酸水素ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピルビン酸ナトリウム、HEPES、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫化マグネシウム、硝酸鉄、アミノ酸およびビタミンなどが利用され得るがそれらに限定されない。そのような正に荷電した物質と負に荷電した物質との組み合わせとしては、例えば、DNA、RNA、PNA、ポリペプチド、化学化合物、及びその複合体からなる群より選択される負に荷電した物質と、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質、カチオン性ポリアミノ酸及びその複合体からなる群より選択される正に荷電した物質との複合体が挙げられるがそれらに限定されない。本発明において、好ましい実施形態では、対象となる生物学的因子が核酸分子または該核酸分子に由来する分子であり得る。核酸分子は、遺伝情報を司ることが多く、そのような遺伝情報に関し、生物学的系（例えば、細胞、生物）の情報を得ることができるからである。

#### 【0469】

(データ)

別の局面において、本発明は、a) 生物学的系 (例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系を提供する工程; および b) 該生物学的系 (例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系上または該生物学的系 (例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系内の因子またはその集合体を経時的にモニターして該生物学的系 (例えば、細胞、生物)、経済学的系のような系のディスクリプタのデータを生成する工程; を包含する方法によって得られるデータに関する。このようなデータは、従来なかった方法によって得られるデータであり、それ自体新規のものである。従って、本発明は、このようなデータを含む記録媒体を提供する。

【0470】

(同一環境における生物学的系のディスクリプタ生成法)

別の局面において、本発明は、複数の同一環境にある生物学的系 (例えば、細胞、生物) の情報に関するディスクリプタを生成する方法に関する。この方法は、a) 複数の生物学的系 (例えば、細胞、生物) を同一環境を保つことができる支持体上に配置する工程; および b) 該生物学的系 (例えば、細胞、生物) 上または該生物学的系 (例えば、細胞、生物) 内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターして該生物学的系 (例えば、細胞、生物) のディスクリプタのデータを生成する工程を包含する。この局面の本発明の重要な特徴のひとつは、同一環境にある複数の生物学的系 (例えば、細胞、生物) の情報に関するディスクリプタデータを得ることができた点にある。そのような環境を提供する技術もまた、本発明の範囲内にある。同一環境を複数の生物学的系 (例えば、細胞、生物) に提供するために、本発明は、支持体において、例えば、塩のような固定化剤が使用され得る。塩と、正に荷電した物質と負に荷電した物質との複合体と、生物学的系 (例えば、細胞、生物) との組み合わせで支持体に生物学的系 (例えば、細胞、生物) が固定され得る。そのような塩としてはどのようなものでも使用することができ、例えば、塩化カルシウム、リン酸水素ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピルビン酸ナトリウム、H E P E S、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫化マグネシウム、硝酸鉄、アミノ酸およびビタミンなどが利用され得るがそれらに限定されない。そのような正に荷電した物質と負に荷電した物質との組み合わせとしては、例えば、DNA、RNA、PNA、ポリペプチド、化学化合物、及びその複合体からなる群より選択される負に荷電した物質と、カチオン性ポリマー、カチオン性脂質、カチオン性ポリアミノ酸及びその複合体からなる群より選択される正に荷電した物質との複合体が挙げられるがそれらに限定されない。本発明において、好ましい実施形態では、対象となる生物学的因子が核酸分子または該核酸分子に由来する分子であり得る。核酸分子は、遺伝情報を司ることが多く、そのような遺伝情報に関し、生物学的系 (例えば、細胞、生物) の情報を得ることができるからである。

【0471】

好ましい実施形態において、本発明の方法では、対象となる生物学的系 (例えば、細胞、生物) には、アクチン作用物質が提供されることが好ましい。アクチン作用物質は、生物学的系 (例えば、細胞、生物) 内のアクチンに作用し、生物学的系 (例えば、細胞、生物) の内部骨格を変形させて、外部から外来因子を導入することが容易になるという効果を有する。このようなアクチン作用物質の存在により、目的となる外来因子の生物学的系 (例えば、細胞、生物) 内での影響を調べることが可能となる。

【0472】

1つの実施形態において、本発明において対象とされる生物学的因子は、核酸、タンパク質、糖鎖、脂質、低分子、それらの複合分子からなる群より選択される少なくとも1つの因子を含む。

【0473】

好ましい実施形態において、本発明では、対象となる生物学的系 (例えば、細胞、生物) は、モニター前に、ある程度の期間刺激なしで培養することが好ましい。対象となる生物学的系 (例えば、細胞、生物) を同期化するためである。同期化に必要な期間としては

、例えば、少なくとも1日間、より好ましくは、少なくとも2日間、さらに好ましくは少なくとも3日間、さらにより好ましくは少なくとも5日間培養することが有利であり得る。ただし、培養が長くなるにつれ、培養条件を維持する必要性が高くなる。同期化は、各生物学的系（例えば、細胞、生物）に供給される培地が同一であることが好ましいことから、培養中の培地は、常に同一であるか、あるいは、少なくとも同様に変化していることが好ましい。したがって、好ましくは、そのために、培地を対流させる手段を備え、使用してもよい。

#### 【0474】

より好ましい実施形態において、本発明において生物学的系（例えば、細胞、生物）に提供される生物学的因子は、遺伝子をコードする核酸分子を含み得る。遺伝子をコードする核酸分子は、好ましくは、生物学的系（例えば、細胞、生物）にトランスフェクトされる。好ましくは、トランスフェクション試薬（遺伝子導入試薬）とともにこのような生物学的因子が提供され得る。さらに好ましくは、遺伝子をコードする核酸分子は、遺伝子導入試薬およびアクチン作用物質とともに生物学的系（例えば、細胞、生物）に提供され得る。このとき、生物学的系（例えば、細胞、生物）は、塩と、正に荷電した物質と負に荷電した物質と（ここでは、核酸分子と遺伝子導入試薬と）の複合体とともに提供されることが好ましい。このことにより、生物学的系（例えば、細胞、生物）および対象となる分子が支持体に固定され、かつ、壁のない状態で別々の生物学的因子（例えば、核酸分子）が生物学的系（例えば、細胞、生物）内に導入されることが可能となった。壁のない状態で生物学的系（例えば、細胞、生物）をモニターできることから、実質的に同一の環境下で複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）をモニターすることが可能となる。しかも、異なる生物学的因子を生物学的系（例えば、細胞、生物）内に導入することもできることから、そのような生物学的因子によって影響を受ける、生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態のディスクリプタを取得することができるようになった。このようなディスクリプタは、データとして格納することが可能であり、しかも、そのようなデータは、一定の規格でなされたデータであるから、再現および比較が可能となるという点で、従来の生物学的アッセイで得られた結果とは全く異なる効果を有するといえる。しかも、そのような一定の規格で生成されたデータは、一度格納されると、何度でも多種多様な目的で取り出して使用することができることから、例えば、研究者が種々の解析を行うために、全く同一条件で実質的に無限大の条件の違いを考慮して「仮想実験」を行うことも可能となった。その上、一定の仮想実験および結果が、生の状態を反映した形で格納されていることから、従来、ウェットな仕事でその学生生活の大半をすごさざるを得なかった、生物系の大学生および大学院生が、真の意味でのデータ解析教育を受けることも可能になった。また、このようにして得られた生物学的系（例えば、細胞、生物）ディスクリプタデータは、規格化することが容易であるので、世界中で同じ条件で実験を行ったと考えてよいデータをもとに研究を行うことが可能となった。そのようなデータは、規格化された形態で流通されてもよい。そのような規格化された形態は、通常のコンピュータ（例えば、Windows（登録商標）、Mac、UNIX（登録商標）、Linuxなどの通常手に入るOSが装備されたもの）によって読み取り可能な形態であり得る。本発明で生成されるデータは、生成された生物学的系（例えば、細胞、生物）ディスクリプタデータ、生成の際に使用した実験条件に関する情報、生物学的系（例えば、細胞、生物）に関する情報、環境に関する情報などを含み得る。

#### 【0475】

好ましい実施形態において、本発明が対象とするディスクリプタは、遺伝子発現のディスクリプタ、アポトーシスシグナルのディスクリプタ、ストレスシグナルのディスクリプタ、分子（好ましくは、蛍光、燐光、放射性物質またはその組み合わせにて標識される）の局在化に関するディスクリプタ、生物学的系（例えば、細胞、生物）形態の変化、プロモーターのディスクリプタ、特定薬剤（例えば、抗生物質、リガンド、毒素、栄養素、ビタミン、ホルモン、サイトカインなど）依存性のプロモーターのディスクリプタ、分子間相互作用のディスクリプタなどを含み得る。ここで、本発明の対象が、特定薬剤依存性の

プロモーターのディスクリプタを含む実施形態において、本発明は、好ましくはこの特定薬剤を投与するさらに工程を含んでいてもよい。

#### 【0476】

好ましい実施形態において、本発明は、外来刺激が生物学的系（例えば、細胞、生物）に提供される工程をさらに包含してもよい。このような外来刺激は、生物学的因子であってもよく、そうでなくてもよい。外来因子は、任意の因子であり得、例えば、物質または他の要素（例えば、電離線、放射線、光、音波などのエネルギー）が挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0477】

1つの実施形態において、本発明において使用される外来因子は、RNAiを含み得る。RNAiは、実質的に任意の遺伝子の抑制を調べることができることから、存在する遺伝子分だけRNAiを作製してその効果を調べることもできる。RNAiは当該分野において周知の方法によって作製することができる。

#### 【0478】

別の実施形態において、本発明において使用される外来因子は、生体に存在しない化学物質を含み得る。このように生体に存在しない化学物質を、生物学的系（例えば、細胞、生物）に提供することによって、種々の情報を収集することができる。また、一旦収集されたデータは再利用することができることから、生体に存在しない化学物質がほとんど入手不可能な場合であっても、一旦本発明においてデータを取得することができれば、入手可能性を気にすることなく、研究を続けることが可能となる。

#### 【0479】

1つの実施形態において、本発明が対象とし得る外来因子は、生物学的系（例えば、細胞、生物）のレセプターに対するリガンドを含み得る。リガンドを分析することによって、種々のシグナル伝達経路を調査することが可能である。したがって、このような場合、本発明によって得られるディスクリプタは、レセプターリガンド相互作用のディスクリプタを含む。

#### 【0480】

好ましい実施形態において、本発明によって得られるディスクリプタは、生物学的系（例えば、細胞、生物）形態であり、ここで、本発明の方法は、遺伝子の過剰発現、過小発現もしくはノックダウン、外来因子の添加および環境の変化からなる群より選択され得る刺激を生物学的系（例えば、細胞、生物）に与える工程をさらに含んでいてもよい。

#### 【0481】

より好ましい実施形態において、本発明によって得られるディスクリプタは、生物学的系（例えば、細胞、生物）内に存在する分子間の相互作用のディスクリプタを含む。このような分子間の相互作用のディスクリプタとしては、例えば、シグナル伝達経路において登場する分子と分子との間の相互作用、レセプターとリガンドとの相互作用、転写因子と転写因子配列との相互作用などのディスクリプタが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0482】

別の好ましい実施形態では、本発明によって得られるディスクリプタは、前記生物学的系（例えば、細胞、生物）内に存在する分子間の相互作用のディスクリプタを含み、ここで、本発明はツーハイブリッド法、FRETおよびBRETからなる群より選択される技術を用いた観察を行う工程をさらに包含する。ここで、ツーハイブリッド法は、分子間相互作用を生物学的系（例えば、細胞、生物）内において検出する。詳細に関しては、Protein-Protein Interactions, A MOLECULAR CLONING MANUAL, Edited by Erica Golemis, Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, New Yorkに記載されている（この文献は、FRETも記載する）。FRETは、分子間、分子内の共鳴エネルギー移動を蛍光波長の変化として検出するという技術であり、Protein-Protein Interactions, 前出、Miyawaki A. Visualization of the spatial and temporal dynamics of intracellular signaling. Dev Cell. 2003 Mar;4(3):295-305. Reviewに説明されている。BRETは、分子間相互作用アッセイシステムであり、Boute N, The use of resonance energy trans



fer in high-throughput screening: BRET versus FRET. Trends Pharmacol Sci.2002 Aug;23(8):351-4. Reviewに詳述されている。

#### 【0483】

1つの好ましい実施形態において、本発明では、対象となる生物学的系（例えば、細胞、生物）が、支持体上にアレイ状に配置されていることが好ましい。この場合、好ましくは、本発明において対象となる複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）は、各々が最大10cm、より好ましくは、最大1cm、さらに好ましくは、最大1mmもっとも好ましくは、最大0.1mmの間隔をあけて配置され得る。生物学的系（例えば、細胞、生物）同士は、最低限の間隔をあけることが必要である。そのような間隔は、相互作用をしない程度に保つことが好ましい。

#### 【0484】

1つの実施形態において、本発明で得られるディスクリプタはリアルタイムに得られてもよいが、得られなくてもよい。リアルタイムで得ることが有利であり得る。同時性が重要である場面ではそのようなリアルタイム性は重要である。あるいは、格納することが目的の場合は、必ずしもリアルタイム性は必要ではない。

#### 【0485】

さらなる実施形態において、本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）を固相支持体に固定する工程をさらに包含する。ここで、固体支持体への固定は、塩、複合体、アクチン作用物質などとともに行うことが可能であり得る。

#### 【0486】

1つの実施形態において、本発明によって生成されるデータは、ディスクリプタに関する情報を含む。好ましい実施形態では、本発明によって生成されるデータは、モニターにおける条件に関する情報、生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態に関する情報、外来因子に関する情報、環境に関する情報などをさらに含んでもよい。

#### 【0487】

好ましい実施形態において、本発明においてモニターされる生物学的因子は、少なくとも2種の生物学的因子を含み、より好ましくは、少なくとも3種の生物学的因子を含み、さらに好ましくは、少なくとも8種の生物学的因子を含み得る。あるいは、ある特定の生物学的因子であれば、そのカテゴリーすべて（例えば、嗅覚レセプター、味覚レセプターであれば、存在するすべてのレセプター）を含むことがもっとも好ましい実施形態であり得る。

#### 【0488】

あるいは、別の好ましい実施形態では、本発明は、このような生物学的因子を任意に選択する工程をさらに包含してもよい。

#### 【0489】

好ましい実施形態では、本発明が対象とする生物学的系（例えば、細胞、生物）は、幹生物学的系（例えば、細胞、生物）および体生物学的系（例えば、細胞、生物）からなる群より選択され得る。

#### 【0490】

1つの実施形態において、本発明において使用される支持体は、固相支持体であることが好ましい。固定することが容易であるからである。そのような固相支持体は、当該分野において公知の任意の物質を材料として使用することができる。ここで、この支持体は、基盤の形態を採っていてもよい。

#### 【0491】

1つの実施形態において、本発明では、生物学的因子は核酸であり、この生物学的系（例えば、細胞、生物）は、該核酸でトランスフェクトされることが有利である。このように核酸でトランスフェクトすることによって、その核酸が生物学的系（例えば、細胞、生物）に与える影響をリアルタイムであるいは規定化された格納可能な様式でデータとしてディスクリプタを収集することが可能となる。このようなことは、従来技術では実現不可能であった。好ましい実施形態では、このトランスフェクトは固相上または液相中で行わ



れ得る。より好ましくは、このトランスフェクトは固相上で行われることが有利である。データ収集および規格化がより容易であるからである。

#### 【0492】

本発明の好ましい実施形態では、ディスクリプタの処理は、位相の比較、コントロールディスクリプタとの差分計算、信号処理法および多変量解析からなる群より選択される処理により処理され得る。そのように処理されたデータもまた、本発明の範囲内にある。

#### 【0493】

(同一環境にある生物学的系のディスクリプタ提示)

別の局面において、本発明は、複数の同一環境にある生物学的系（例えば、細胞、生物）の情報に関するディスクリプタを提示する方法を提供する。この方法は、a) 複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境を保つことができる支持体上に配置する工程；b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターして該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタのデータを生成する工程；およびc) 該データを提示する工程、を包含する。

#### 【0494】

ここで、複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境に保つことができる支持体は、本明細書において別に詳述したとおりに実施することができる。データを生成する工程もまた、本明細書において別に詳述したとおりに実施することができる。データを提示する工程もまた、本明細書において別に詳述したとおりに実施することができる。そのような提示方法としては、例えば、視覚的、聴覚的、嗅覚的、触覚的、味覚的など種々の感覚手段を利用する方法が挙げられるがそれらに限定されない。好ましくは、視覚的な提示手段が利用される。例えば、コンピュータのディスプレイなどが例示され得る。

#### 【0495】

好ましくは、本発明の提示方法では、提示はリアルタイムで行われ得る。あるいは、格納されたデータを呼び出して遅れて提示されてもよい。リアルタイムで提示が行われるべき場合は、データ信号が直接例えばディスプレイに送信され得る。

#### 【0496】

(同一環境にある生物学的系の状態判定法)

別の局面において、本発明は、同一環境にある生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を判定する方法を提供する。ここで、この方法は、a) 複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境を保つことができる支持体上に配置する工程；b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターして該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタのデータを生成する工程；およびc) 該データから該生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を判定する工程、を包含する。

#### 【0497】

ここで、複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境に保つことができる支持体は、本明細書において別に詳述したとおりに実施することができる。データを生成する工程もまた、本明細書において別に詳述したとおりに実施することができる。生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を判定する工程は、例えば、生成されたデータと、生物学的系（例えば、細胞、生物）に関する情報とを相関付けるか、あるいは、標準的なデータと比較することなどによって判定を行うことができる。この場合、統計学的処理が行われてもよい。

#### 【0498】

したがって、ある実施形態において、本発明は、本発明によって得られるディスクリプタと生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態とを予め相関付ける工程をさらに包含する。判定を円滑に行うためには、好ましくは、本発明において対象とする生物学的系（例えば、細胞、生物）は、状態が既知の生物学的系（例えば、細胞、生物）を含むことが有利である。状態が既知の生物学的系（例えば、細胞、生物）に関するデータをすでに保持す

ることが可能であることから、その既知生物学的系（例えば、細胞、生物）と未知生物学的系（例えば、細胞、生物）とのデータ比較により、判定を迅速に行うことが可能となるからである。

#### 【0499】

判定の際には、好ましくは、対象となる生物学的因子は、少なくとも2種存在することが有利である。そのような生物学的因子が複数存在するとき、生物学的因子は、異種カテゴリー（例えば、タンパク質および核酸など）であってもよく、同種カテゴリーであってもよい。

#### 【0500】

好ましくは、本発明は、生物学的因子を任意に選択する工程をさらに包含する。どのような生物学的因子を選択しても、生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態は、ある程度特著付けることができ、場合によっては同定することも可能であることから、本発明は、従来技術からは想像もつかない効果を奏するといえる。

#### 【0501】

ここで、本発明の判定方法では、好ましくは、データは、リアルタイムで生成される。データがリアルタイムで生成されることにより、未知物質または状態が未知の生物学的系（例えば、細胞、生物）の判定がリアルタイムで行われ得るからである。

#### 【0502】

ここで、本発明の判定方法において、対象とされる生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態としては、分化状態、未分化状態、外来因子に対する生物学的系（例えば、細胞、生物）応答、生物学的系（例えば、細胞、生物）周期および増殖状態などが挙げられるが、それらに限定されない。

#### 【0503】

本発明において対象とされる生物学的系（例えば、細胞、生物）は、幹生物学的系（例えば、細胞、生物）であっても体生物学的系（例えば、細胞、生物）であってもよい。体生物学的系（例えば、細胞、生物）は、どのような生物学的系（例えば、細胞、生物）であってもよい。生物学的系（例えば、細胞、生物）の選択は、生物学的系（例えば、細胞、生物）を使う目的によって当業者が適宜選択することができる。

#### 【0504】

本発明の判定方法で用いられる固相支持体は、基板を含む。基板とすることで、本発明は、コンピュータシステムの一部としてその基板を使用し、自動的に判定を行うことが可能となる。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0505】

好ましい実施形態において、本発明の判定方法では、生物学的因子は核酸分子であり、前記生物学的系（例えば、細胞、生物）は該核酸分子でトランスフェクトされる、請求項52に記載の方法。ここで、トランスフェクション技術は、どのような物を利用しててもよいが、好ましくは、遺伝子導入試薬を用いることが有利である。さらに好ましくは、塩、アクチン作用物質などを用いて固相支持体上でトランスフェクトされることが好ましい。トランスフェクトは固相上で行われても液相中で行われてもよいが、好ましくは固相上で行われ得ることが有利である。

#### 【0506】

本発明の判定方法では、対象とする生物学的因子は、別の生物学的因子に結合する能力を有するものであってもよい。このような性質を持っている生物学的因子を調べることによって、生物学的系（例えば、細胞、生物）中のネットワーク機構が解明され得るからである。

#### 【0507】

本発明の判定方法でもまた、判定工程は、ディスクリプタの位相の比較、コントロールディスクリプタとの差分収集、信号処理法および多変量解析からなる群より選択される数学処理を行うことを包含し得る。このような処理方法は、当該分野において周知であり、本明細書において詳細に説明されている。

## 【0508】

(同一環境にある生物学的系と外来因子と系の相関付け)

別の局面において、本発明は、外来因子と、該外来因子に対する生物学的系（例えば、細胞、生物）の応答とを相関付ける方法を提供する。ここで、この方法は、a) 生物学的系（例えば、細胞、生物）を、複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境を保つことができる支持体上で、外来因子に曝露する工程；b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターして該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタのデータを生成する工程；およびc) 該外来因子と、該ディスクリプタとを相関付ける工程；を含む。ここで、外来因子への曝露は、生物学的系（例えば、細胞、生物）と外来因子とを接触する環境に配置することによって達成される。例えば、生物学的系（例えば、細胞、生物）が支持体上に固定されているとき、その支持体上にその外来因子を加えることによって、曝露が達成され得る。データの生成および相関付けの方法もまた、当該分野において周知であり、そのような生成および相関付けの方法として、通常の方法を用いるかそれを組み合わせて使用することができる。統計学的処理を行い、統計学的に有意なデータおよび情報を生成することが好ましい。

## 【0509】

好ましい実施形態において、本発明の相関付け方法では、生物学的系（例えば、細胞、生物）は、支持体に固定されていてもよい。固定されることによって、データの規格化が容易になり、データ処理が格段に効率化される。

## 【0510】

好ましい実施形態において、本発明の相関付け方法では、少なくとも2つの前記外来因子を使用して、各外来因子に対するディスクリプタを得る工程をさらに包含し得る。このようなディスクリプタを得る技術は、本明細書において十分に説明されている。

## 【0511】

より好ましくは、相関付けは、少なくとも2つのディスクリプタを類別することにより、該ディスクリプタに対応する外来因子を類別する工程をさらに包含してもよい。類別化することによって、より規格化されたデータ処理が可能となる。

## 【0512】

好ましい実施形態では、本発明において得られるディスクリプタはリアルタイムで提示されるが、データの格納を目的とする場合は、特にリアルタイムでなくてもよい。

## 【0513】

好ましい実施形態では、本発明において使用される生物学的系（例えば、細胞、生物）は、アレイ上で培養され得る。したがって、そのような場合、生物学的系（例えば、細胞、生物）は培地で覆われていることが好ましい。培地としては、通常生物学的系（例えば、細胞、生物）に使用する培地であればどのような培地でも使用され得る。

## 【0514】

本発明の好ましい実施形態では、ディスクリプタのモニターは、前記アレイから画像データを得ることを包含する。特に、ディスクリプタが、視覚情報（例えば、遺伝子発現による蛍光の発光）である場合は、画像データを得ることによって、ディスクリプタを得ることが可能になるからである。

## 【0515】

本発明の相関付け方法では、外来因子とディスクリプタとを相関付ける工程は、前記ディスクリプタの位相の異同を識別する工程を包含し得る。位相の異動の判別は、本発明がディスクリプタを初めて経時的に、かつ、同一環境で提供することによって達成される特徴である。

## 【0516】

本発明が対象とする外来因子は、温度変化、湿度変化、電磁波、電位差、可視光線、赤外線、紫外線、X線、化学物質、圧力、重力変化、ガス分圧および浸透圧からなる群から選択され得る。好ましくは、化学物質は、生体分子、化学合成物または培地であり得る。

そのような生体分子としては、例えば、核酸分子、タンパク質、脂質、糖、プロテオリビッド、リポプロテイン、糖タンパク質およびプロテオグリカンなどが挙げられるがそれらに限定されない。生体分子はまた、例えば、ホルモン、サイトカイン、生物学的系（例えば、細胞、生物）接着因子および生物学的系（例えば、細胞、生物）外マトリクスなどであってもよい。あるいは、化学物質は、レセプターのアゴニストまたはアンタゴニストであってもよい。

#### 【0517】

別の局面において、本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）に与えられた未同定の外来因子を同定するための方法に関する。この方法は、a) 生物学的系（例えば、細胞、生物）に、同一環境を保つことができる支持体上で、複数の既知の外来因子を曝露する工程；b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターし、既知の外来因子の各々に対する該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタを得て該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタのデータを生成する工程；c) 該既知の外来因子の各々と、該ディスクリプタの各々とを相関付ける工程；d) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）を未同定の外来因子に曝露する工程；e) 外来因子に曝露された該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターして、未同定の外来因子に関する該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタを得る工程；f) 該工程（b）で得られたディスクリプタの中から、該工程（e）で得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する工程；およびg) 該未同定の外来因子は、該工程（f）において決定されたディスクリプタに対応する該既知の外来因子であることを決定する工程；を包含する。ここで、外来因子の曝露、データ生成、相関付け、未同定の外来因子の曝露などは、本明細書において他の場所において詳述されており、当業者はこれらの記述を参照して、目的に応じて適宜適切な形態を選択することができる。

#### 【0518】

別の局面において、本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタから、生物学的系（例えば、細胞、生物）に与えられた未同定の外来因子を同定するための方法を提供する。この方法は、a) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体に関し、既知の外来因子と、該既知の外来因子に対応する該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタとの相関関係に関するデータを提供する工程；b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）を未同定の外来因子に曝露する工程；c) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターして、該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタを得る工程；d) 該工程（a）において提供された、該ディスクリプタの中から、該工程（c）において得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する工程；およびe) 該未同定の外来因子は、該決定されたディスクリプタに対応する該既知の外来因子であることを決定する工程；を包含する。ここで、外来因子の曝露、データ生成、相関付け、未同定の外来因子の曝露などは、本明細書において他の場所において詳述されており、当業者はこれらの記述を参照して、目的に応じて適宜適切な形態を選択することができる。

#### 【0519】

別の局面において、本発明は、複数の同一環境にある生物学的系（例えば、細胞、生物）の情報に関するディスクリプタを得る方法を提供する。この方法は、a) 複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境を保つことができる支持体上に配置する工程；およびb) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターして該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタを得る工程、を包含する。ここで、外来因子の曝露、データ生成、相関付け、未同定の外来因子の曝露などは、本明細書において他の場所において詳

述されており、当業者はこれらの記述を参照して、目的に応じて適宜適切な形態を選択することができる。

#### 【0520】

別の局面において、本発明は、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）ディスクリプタデータを生成する方法によって生成されたデータが格納される記録媒体に関する。格納形式はどのようなものであってもよく、記録媒体もまた、どのような媒体であってもよい。例えば、そのような記録媒体としては、CD-ROM、フレキシブルディスク、CD-R、CD-RW、MO、ミニディスク、DVD-ROM、DVD-R、メモリースティック、ハードディスクなどが挙げられるがそれらに限定されない。本発明はまた、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）ディスクリプタデータを生成する方法によって生成されたデータが格納される伝送媒体に関する。伝送媒体としては、例えば、イントラネット、インターネットなどのネットワークが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0521】

本発明の記録媒体または伝送媒体は、前記モニターにおける条件に関する情報、前記ディスクリプタに関する情報、前記生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態に関する情報および前記生物学的因子に関する情報からなる群より選択される、少なくとも1つの情報に関するデータをさらに含んでもよい。このような情報に関するデータは、相互にリンクされた形態で格納されてもよい。好ましくは、これらのデータは規格化されることが有利である。規格化されることによって、一定の流通経路に載せることが可能になるからである。上記リンクは各々の生物学的系（例えば、細胞、生物）ごとにリンクされるか、あるいは生物学的因子ごとにリンクされるか、あるいはその両方であってもよい。

#### 【0522】

別の局面において、本発明は、本発明の生物学的系（例えば、細胞、生物）ディスクリプタデータを生成する方法によって生成されたデータに関する。このようなデータは、従来の技術では生成し得なかったデータであることから、全く新規であるといえる。

#### 【0523】

別の局面において、本発明は、同一環境にある複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）の情報に関するディスクリプタデータを生成するシステムを提供する。このシステムは、  
a) 複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境を保つことができる支持体；  
b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターする手段；および  
c) 該モニター手段から得られた信号から該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタのデータを生成する手段；を備える。同一環境に保つことができる支持体は、本発明によって初めて提供された技術を用いて当業者が実施することができる。そのような技術とは、生物学的系（例えば、細胞、生物）を固定化し、壁のない状態で生物学的系（例えば、細胞、生物）を配列することができることに起因する。モニター手段としては、例えば、顕微鏡（例えば、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、位相差顕微鏡など）、電子顕微鏡、スキャナー、肉眼、赤外線カメラ、共焦点・非共焦点顕微鏡、CCDカメラ、などが挙げられるがそれらに限定されない。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0524】

本発明のシステムは、システムとして実施されるときには、生物学的系（例えば、細胞、生物）を最初から含んでいる必要はないが、好ましくは、複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）が含まれており、かつ、支持体に固定されていることが有利である。そのような場合、固定は、規格化されていることが好ましい。また、固定される場合、生物学的系（例えば、細胞、生物）間の距離としては、例えば、1mmなどが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0525】

好ましい実施形態では、支持体には、塩およびアクチン作用物質からなる群より選択される少なくとも1つの物質が付着されることが好ましい。このように塩およびアクチン作用物質のいずれか、好ましくは両方が付着されることによって、固定および／または生物

学的系（例えば、細胞、生物）内物質導入の効果が増強されるからである。

#### 【0526】

本発明のシステムにおいて使用され得るモニター手段としては、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、位相顕微鏡、レーザー光源を用いた読取装置、表面プラズモン共鳴（SPR）イメージング、電気信号、化学的または生化学的マーカーのいずれかあるいは複数種を用いる手段、放射光、共焦点顕微鏡、非共焦点顕微鏡、微分干渉顕微鏡、実体顕微鏡、ビデオモニターおよび赤外線カメラなどが挙げられるがそれらに限定されない。好ましくは、スキャナー、例えば、白色光源もしくはレーザーによって基盤表面をスキャンするスキャナーを使用する。スキャナーが好ましいのは、蛍光であれば励起エネルギーを効率よく伝達すること、顕微鏡技術を流用することが容易であるという利点があるからである。さらに、生物学的系（例えば、細胞、生物）に対して大きなダメージを与えることなく測定できるという利点を有するからである。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0527】

別の局面において、本発明は、複数の同一環境にある生物学的系（例えば、細胞、生物）の情報に関するディスクリプタを提示するシステムを提供する。このシステムは、a) 複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境を保つことができる支持体；b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターする手段；c) 該モニター手段から得られた信号から該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタのデータを生成する手段；およびd) 該データを提示する手段、を包含する。ここで、支持体、モニター手段、データ生成手段については、本明細書において他の場所に記載されるように実施することができる。データを提示する手段もまた、当該分野において周知の手段を利用することができる。そのようなデータ提示手段としては、コンピュータのディスプレイ、スピーカなどが挙げられるがそれらに限定されない。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0528】

本発明の提示システムは、複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）をさらに含み、該複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）は前記支持体に固定されていることが好ましい。このような場合、支持体には、塩およびアクチン作用物質からなる群より選択される少なくとも1つの物質が付着される。このような物質が使用されることによって、固定が強化され、および／または外来物質の生物学的系（例えば、細胞、生物）内導入が増強されるからである。

#### 【0529】

モニター手段は、どのようなものであってもよく、例えば、光学顕微鏡、蛍光顕微鏡、位相顕微鏡、レーザー光源を用いた読取装置、表面プラズモン共鳴（SPR）イメージング、電気信号、化学的または生化学的マーカーのいずれかあるいは複数種を用いる手段などであり得る。

#### 【0530】

データ提示手段は、どのようなものであってもよく、例えば、ディスプレイ、スピーカなどが挙げられる。

#### 【0531】

別の局面において、本発明は、生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を判定するシステムを提供する。このシステムは、a) 複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を同一環境を保つことができる支持体；b) 該生物学的系（例えば、細胞、生物）上または該生物学的系（例えば、細胞、生物）内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターする手段；c) 該モニター手段から得られた信号からデータを生成する手段；およびd) 該データから該生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を外挿する手段、を備える。ここで、支持体、モニター手段およびデータ生成手段は、本明細書において他の場所に記載したように当業者は実施することができる。データから生物学的系（例えば、細胞、生物）の状態を外挿する手段もまた、当該分野において周知の技術を用いて作製し、使用することができる。例えば、測定されたデータと、既知の生物学的系（例えば、細胞



、生物)に関する標準データとを比較することによって外挿が達成され、そのような外挿のためのプログラムを格納したデバイスまたはそれを実行することができるコンピュータをそのような外挿手段として使用することができる。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0532】

別の局面において、本発明は、外来因子と、該外来因子に対する生物学的系(例えば、細胞、生物)の応答とを相関付けるシステムを提供する。このシステムは、a)複数の生物学的系(例えば、細胞、生物)を同一環境を保つことができる支持体；b)外来因子を曝露する手段；c)該生物学的系(例えば、細胞、生物)上または該生物学的系(例えば、細胞、生物)内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターする手段；d)該モニター手段からの信号から、該生物学的系(例えば、細胞、生物)のディスクリプタのデータを生成する工程；およびe)該外来因子と、該ディスクリプタとを相関付ける手段；

を備える。ここで、支持体、モニター手段、データ生成手段は本明細書において他の場所において説明したように実施することができる。外来因子を曝露する手段もまた、その外来因子の性質に応じて当業者が適宜設計し、実施することができる。相関付けの手段もまた、その相関付けのためのプログラムを格納した記録媒体またはそれを実行することができるコンピュータを利用することができる。好ましくは、本発明のシステムは、複数の生物学的系(例えば、細胞、生物)を含む。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0533】

別の局面において、本発明は、生物学的系(例えば、細胞、生物)のディスクリプタから、生物学的系(例えば、細胞、生物)に与えられた未同定の外来因子を同定するためのシステムを提供する。このシステムは、a)複数の生物学的系(例えば、細胞、生物)を同一環境を保つことができる支持体；b)既知の外来因子を曝露する手段；c)該生物学的系(例えば、細胞、生物)上または該生物学的系(例えば、細胞、生物)内の生物学的因子またはその集合体を経時的にモニターする手段；d)外来因子の各々に対する該生物学的系(例えば、細胞、生物)のディスクリプタを得て該生物学的系(例えば、細胞、生物)のディスクリプタのデータを生成する手段；e)該既知の外来因子の各々と、該ディスクリプタの各々とを相関付ける手段；f)該生物学的系(例えば、細胞、生物)を未同定の外来因子に曝露する手段；g)該手段(d)で得られた既知の外来因子のディスクリプタと、未知の外来因子のディスクリプタとを比較し、既知の外来因子のディスクリプタの中から、未知の外来因子のディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する手段であって、該決定された未同定の外来因子は、該決定されたディスクリプタに対応する該既知の外来因子である、手段、を備える。ここで、支持体、曝露手段、モニター手段、データ生成手段、相関付け手段、別の曝露手段は、本明細書における他の場所の記載を参酌して、当業者は適宜適切な携帯で実施することができる。また、対応するディスクリプタを決定する手段もまた、そのような決定プロセスを実行するプログラムを格納した記録媒体とそのプログラムを実行するコンピュータとを利用することなどによって、実施することができる。好ましくは、このシステムは、複数の生物学的系(例えば、細胞、生物)を含む。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0534】

別の局面において、本発明は、生物学的系(例えば、細胞、生物)のディスクリプタから、生物学的系(例えば、細胞、生物)に与えられた未同定の外来因子を同定するためのシステムを提供する。このシステムは、a)該生物学的系(例えば、細胞、生物)上または該生物学的系(例えば、細胞、生物)内の生物学的因子またはその集合体に関し、既知の外来因子と、該既知の外来因子に対応する該生物学的系(例えば、細胞、生物)のディスクリプタとの相関関係に関するデータが格納された記録媒体；b)該生物学的系(例えば、細胞、生物)を未同定の外来因子に曝露する手段；c)複数の生物学的系(例えば、細胞、生物)を同一環境を保つことができる支持体；d)該生物学的系(例えば、細胞、生物)上または該生物学的系(例えば、細胞、生物)内の生物学的因子またはその集合体



を経時的にモニターする手段； e) 該モニター手段から得られた信号から、該生物学的系（例えば、細胞、生物）のディスクリプタを得る手段； f) 該記録媒体（a）において格納される該ディスクリプタの中から、未知の外来因子に関して得られたディスクリプタに対応するディスクリプタを決定する手段であって、該未同定の外来因子は、該決定されたディスクリプタに対応する該既知の外来因子である、手段；を備える。ここで、支持体、曝露手段、モニター手段、データ生成手段、相関付け手段、別の曝露手段は、本明細書における他の場所の記載を参酌して、当業者は適宜適切な携帯で実施することができる。また、対応するディスクリプタを決定する手段もまた、そのような決定プロセスを実行するプログラムを格納した記録媒体とそのプログラムを実行するコンピュータとを利用することなどによって、実施することができる。好ましくは、このシステムは、複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を含む。システム構成例は、図32に示される。

#### 【0535】

別の局面において、本発明は、複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）の環境を同一に維持することができる支持体に関する。このような支持体は、本発明によって始めて提供された。このような支持体を利用することによって、複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）の同一環境下での分析が可能になった。

#### 【0536】

好ましくは、支持体上の生物学的系（例えば、細胞、生物）は、アレイ状に配置されていることが有利である。規格化された分析が可能となるからである。この場合、塩またはアクチン作用物質を含むことが好ましい。より好ましくは、正に荷電した物質と負に荷電した物質との複合体を含むことが有利である。生物学的系（例えば、細胞、生物）の固定が容易になるからである。アクチン作用物質は、生物学的系（例えば、細胞、生物）への外来因子の導入効率を上げることから特に内部を分析する際に好ましい。したがって、本発明の好ましい実施形態では、塩およびアクチン作用物質を含み、さらに正に荷電した物質と負に荷電した物質との複合体を含むことがさらに好ましい。

#### 【0537】

本発明の支持体は、生物学的系（例えば、細胞、生物）が1mmの間隔で配置され得るという特徴を有する。このような間隔で、壁のない環境を提示することは、従来不可能であった。したがって、本発明は、驚くべき効果および実用性を有するものである。

#### 【0538】

好ましい実施形態では、本発明の支持体は、固定された生物学的系（例えば、細胞、生物）をさらに含んで提供される。より好ましい実施形態では、本発明の支持体は、固定された生物学的因子をさらに含んで提供される。

#### 【0539】

好ましい実施形態では、上記生物学的因子は2種類以上固定される。このような生物学的因子は、核酸分子、タンパク質、糖、脂肪、代謝物、低分子、それらの複合体、ならびに物理的要素および／または時間的要素が入った因子からなる群より選択される因子であってもよい。

#### 【0540】

より好ましい実施形態において、本発明の支持体には、生物学的系（例えば、細胞、生物）および生物学的因子が混合して固定される。生物学的因子と生物学的系（例えば、細胞、生物）とは、ここでは、。相互作用するように配置され得る。そのような相互作用は、生物学的因子によって変動するが、当業者はその性質を見れば、どのように相互作用するかおよびどのように配置すれば相互作用するかを理解することができる。

#### 【0541】

好ましい実施形態にひとつにおいて、本発明の支持体には、塩および正に荷電した物質と負に荷電した物質との複合体と、アクチン作用物質とが、生物学的系（例えば、細胞、生物）および生物学的因子とともに固定される。

#### 【0542】

より好ましい実施形態では、本発明の支持体には、塩および正に荷電した物質と負に荷

電した物質との複合体と、アクチン作用物質とが、生物学的系（例えば、細胞、生物）および生物学的因子とともにアレイ状に固定される。このような構成をとることによって、生物学的系（例えば、細胞、生物）ディスクリプタデータを生成することができる、生物学的系（例えば、細胞、生物）チップが提供される。この支持体は、好ましくは、塩と、遺伝子導入試薬と、アクチン作用物質と、核酸分子と、生物学的系（例えば、細胞、生物）とがアレイ状に固定されるという構成を採り、そのような支持体は、「トランスフェクションアレイ」とも呼ばれる。

#### 【0543】

ここで、本発明の支持体で使用される塩としては、塩化カルシウム、リン酸水素ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、ピルビン酸ナトリウム、H E P E S、塩化カルシウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫化マグネシウム、硝酸鉄、アミノ酸およびビタミンなどが挙げられるがそれらに限定されない。この塩としては、好ましくは、塩化ナトリウムなどが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0544】

本発明の支持体において使用される遺伝子導入試薬は、カチオン性高分子、カチオン性脂質、ポリアミン系試薬、ポリイミン系試薬、リン酸カルシウム、オリゴフェクタミンおよびオリゴフェクターなどが挙げられるがそれらに限定されない。この遺伝子導入試薬としては、好ましくは、リポフェクトアミン、オリゴフェクタミンおよびオリゴフェクターが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0545】

本発明の支持体において使用されるアクチン作用物質としては、フィブロネクチン、ラミニン、ビトロネクチンが挙げられるがそれらに限定されない。このアクチン作用物質としては、好ましくは、フィブロネクチンが挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0546】

本発明の支持体において使用される核酸分子としては、転写制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサーなど）、遺伝子コード配列、非翻訳領域を含むゲノム配列、宿主ゲノムにコードされていない核酸配列（蛍光タンパク質遺伝子、大腸菌・酵母自己複製起点、GAL4ドメイン等）を含む核酸分子が挙げられるがそれらに限定されない。この核酸分子としては、好ましくは、転写制御配列（例えば、プロモーター、エンハンサーなど）、遺伝子コード配列、非翻訳領域を含むゲノム配列が挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0547】

本発明の支持体において使用される生物学的系（例えば、細胞、生物）としては、幹生物学的系（例えば、細胞、生物）、樹立生物学的系（例えば、細胞、生物）株、初代培養生物学的系（例えば、細胞、生物）、昆虫生物学的系（例えば、細胞、生物）、細菌生物学的系（例えば、細胞、生物）が挙げられるがそれらに限定されない。この生物学的系（例えば、細胞、生物）としては、好ましくは、幹細胞、樹立細胞株、初代培養細胞が挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0548】

本発明の支持体において使用される支持体の材料は、ガラス、シリカ、およびプラスチックなどが挙げられるがそれらに限定されない。この材料としては、好ましくは、コーティングされた上記材料が挙げられるがそれらに限定されない。

#### 【0549】

別の局面において、本発明は、固定された複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を含み、かつ、該生物学的系（例えば、細胞、生物）の環境を同一に維持し得る支持体を生産する方法を提供する。この方法は、A) 支持体を提供する工程；およびB) 生物学的系（例えば、細胞、生物）を塩および正に荷電した物質と負に荷電した物質との複合体を用いて該支持体上に固定する工程、を含む。支持体の提供は、市販のものを入手するか、あるいは、支持体材料を成型することをによって達成され得る。支持体材料を調製する必要があるときは、そのような材料の原料の混合などによって調製することができる。固定する工程もまた、当該分野において公知の技術を用いて行うことができるそのような固定技

術としては、例えば、インクジェットプリント法、ピンアレイ法、スタンプ法が挙げられるがそれらに限定されない。そのような技術は、周知であり、当業者は適宜そのような技術を用いて実施することができる。

#### 【0550】

好ましい実施形態において、本発明における固定工程は、前記塩と、前記正に荷電した物質としての遺伝子導入試薬と、アクチン作用物質と、前記負に荷電した物質としての核酸分子と、前記生物学的系（例えば、細胞、生物）との混合物を、アレイ状に固定することを含む。このような固定は、プリント技術を用いて達成され得る。

#### 【0551】

別の局面において、本発明は、固定された複数の生物学的系（例えば、細胞、生物）を含み、かつ、該生物学的系（例えば、細胞、生物）の環境を同一に維持し得る支持体を生産する装置を提供する。この装置は、A) 支持体を提供する手段；およびB) 生物学的系（例えば、細胞、生物）を塩および正に荷電した物質と負に荷電した物質との複合体を用いて該支持体上に固定する手段を備える。支持体の提供の実現は、上述の方法を行うことができる手段を用いて達成され得る。そのような手段としては、例えば、支持体の成型手段、材料の調製手段（例えば、混合手段）などが挙げられるがそれらに限定されない。成型手段は、当該分野において周知の技術を使用することができる。固定手段は、プリント手段を含み、そのような手段としては、市販のインクジェットプリンターを利用することが可能である。

#### 【0552】

上述した、同一環境における実施形態は、本発明のイベントシーケンス生成方法およびそれを利用した分析方法の利点を十分に活用することができる一例として説明したが、本発明は、そのような実施形態に限定されないことが理解される。

#### 【0553】

本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

#### 【0554】

以上、本発明を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本発明を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本発明を限定する目的で提供したのではない。従って、本発明の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。以下の実施例には、細胞を用いた例、株価を用いた例、および脳波に関する実施例を記載するが、これらの実施例は、あくまでも例示であり、本発明はそのような実施例に限定されないことが理解される。例えば、細胞に関する実施例であれば、以下の実施例から、当業者は、適宜細胞、支持体、生物学的因子、塩、正に荷電した物質、負に荷電した物質、アクチン作用物質などを選択し、実施することができることが理解される。あるいは、株価についても、同様の数学処理ができるものであれば、同様にイベントディスクリプタを他の分野において生成することができることが理解される。

#### 【実施例】

#### 【0555】

以下に実施例を示して本発明をさらに詳しく説明するが、この発明は以下の例に限定されるものではない。以下の実施例において用いられる試薬、支持体などは、例外を除き、Sigma (St. Louis, USA、和光純薬（大阪、日本）、松浪硝子（岸和田、日本）などから市販されるものを用いた。

#### 【0556】

(実施例1：生物学的系—細胞において用いられる試薬)

この実施例において調製したものは以下のとおりである。

#### 【0557】

アクチン作用物質として、種々の細胞外マトリクスタンパク質およびその改変体もしくはそのフラグメントを準備した。この実施例において調製したものは以下のとおりである。

。フィブロネクチンなどは、市販のものを用い、フラグメントおよび改変体は、遺伝子操作して改変したものを用いた。

- 1) フィブロネクチン (配列番号 11) ;
- 2) フィブロネクチン 29 kDa フラグメント ;
- 3) フィブロネクチン 43 kDa フラグメント ;
- 4) フィブロネクチン 72 kDa フラグメント ;
- 5) フィブロネクチン 改変体 (配列番号 11 のうち、152 位のアラニンをロイシンに変化させたもの) ;
- 6) プロネクチン F (三洋化成、京都、日本) ;
- 7) プロネクチン L (三洋化成) ;
- 8) プロネクチン Plus (三洋化成) ;
- 9) ラミニン (配列番号 6、8 および 10) ;
- 10) RGD ペプチド (トリペプチド) ;
- 11) RGD を含んだ 30 kDa ペプチド ;
- 12) ラミニンの 5 アミノ酸 (IKVAV) ;
- 13) ゼラチン。

#### 【0558】

DNA としてトランスフェクションのためのプラスミドを調製した。プラスミドとして、pEGFP-N1 および pDsRed2-N1 (ともに BD Biosciences, Clontech, CA, USA) を用いた。これらのプラスミドでは、遺伝子発現はサイトメガロウイルス (CMV) の制御下にある。プラスミド DNA を、E. coli (XL1 blue, Stratagene, TX, USA) 中で増幅し増幅したプラスミド DNA を複合体パートナーの一方として用いた。DNA は、DNase も RNase も含まない蒸留水中に溶解した。

#### 【0559】

使用したトランスフェクション試薬は以下の通りである: Effectene Transfection Reagent (cat. no. 301425, Qiagen, CA), TransFast<sup>TM</sup> Transfection Reagent (E2431, Promega, WI), Tfx<sup>TM</sup>-20 Reagent (E2391, Promega, WI), SuperFect Transfection Reagent (301305, Qiagen, CA), PolyFect Transfection Reagent (301105, Qiagen, CA), LipofectAMINE 2000 Reagent (11668-019, Invitrogen corporation, CA), JetPEI (×4) conc. (101-30, Polyply s-transfection, France) および ExGen 500 (R0511, Fermentas Inc., MD)。トランスフェクション試薬は、上記 DNA およびアクチン作用物質にあらかじめ加えるかあるいは DNA と複合体を先に生成してから使用した。

#### 【0560】

このようにして調製した溶液を以下のトランスフェクションアレイを用いたアッセイに用いた。

#### 【0561】

(実施例 2: 生物学的系一細胞: トランスフェクションアレイー間葉系幹細胞を用いた実証)

本実施例では、固相におけるトランスフェクション効率の改善を観察した。そのプロトコルを以下に示す。

#### 【0562】

(プロトコル)

DNA の最終濃度は、 $1 \mu\text{g}/\mu\text{L}$  に調整した。アクチン作用物質は、ddH<sub>2</sub>O 中で  $10 \mu\text{g}/\mu\text{L}$  のストックとして保存した。全ての希釈を PBS、ddH<sub>2</sub>O またはダル

ベッコMEM培地を用いて行った。希釈系列として、例えば、 $0.2 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.27 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.4 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.53 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.6 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.8 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $1.0 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $1.07 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $1.33 \mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、などを調製した。

#### 【0563】

トランスフェクション試薬は、それぞれの製造業者が提供する指示書に従って、使用した。

#### 【0564】

プラスミドDNA：グリセロールストックから100mLのL-amp中で一晚増殖させ、Qiaprep MiniprepまたはQiagen Plasmid Purification Maxiを用いて製造業者が提供する標準プロトコールによって精製した。

#### 【0565】

本実施例では、以下の5種類の細胞を利用して、効果を確認した：ヒト間葉系幹細胞（hMSCs、PT-2501、Cambrex BioScience Walkersville, Inc., MD）、ヒト胚性腎細胞（HEK293、RCB1637、RIKEN Cell Bank, JPN）、NIH3T3-3細胞（RCB0150, RIKEN Cell Bank, JPN）、HeLa細胞（RCB0007、RIKEN Cell Bank, JPN）およびHepG2（RCB1648、RIKEN Cell Bank, JPN）。これらは、L-glutおよびpen/strepを含むDMEM/10%IFS中で培養した。

#### 【0566】

（希釈およびDNAのスポット）

トランスフェクション試薬とDNAとを混合してDNA-トランスフェクション試薬複合体を形成させる。複合体形成にはある程度の時間が必要であることから、上記混合物を、アレイ作製機（arrayer）を用いて固相支持体（例えば、ポリ-レーリジンスライド）にスポットした。本実施例では、固相支持体として、ポリ-レーリジンスライドのほか、APSスライド、MASスライド、コーティングなしのスライドを用いた。これらは、松浪硝子（岸和田、日本）などから入手可能である。

#### 【0567】

複合体形成およびスポット固定のために、真空乾燥機中で一晚スライドを乾燥させた。乾燥時間の範囲は、2時間から1週間とした。

#### 【0568】

アクチン作用物質は、上記複合体形成時に使用してもよいが、本実施例では、スポットティングの直前に使用する形態も試験した。

#### 【0569】

（混合液の調製および固相支持体への適用）

エッペンドルフチューブに、 $300 \mu\text{L}$ のDNA濃縮緩衝液（EC緩衝液）+ $16 \mu\text{L}$ のエンハンサーを混合した。これをボルテックスによって混合し、5分間インキュベートした。 $50 \mu\text{L}$ のトランスフェクション試薬（Effecteneなど）を加え、そしてピペッティングによって混合した。トランスフェクション試薬を適用するために、スライドのスポットのまわりにワックス環状バリアーを引いた。スポットのワックスで囲まれた領域に $366 \mu\text{L}$ の混合物を加え、室温で10から20分間インキュベートした。これにより、支持体への手動による固定が達成された。

#### 【0570】

（細胞の分配）

次に、細胞を添加するプロトコルを示す。トランスフェクトのために細胞を分配した。この分配は、通常、フード内で試薬を減圧吸引して行った。スライドを皿に置き、そしてトランスフェクションのために細胞を含む溶液を加えた。細胞の分配は、以下のとおりである。

## 【0571】

細胞の濃度が25 mL中 $10^7$ 細胞になるように、増殖中の細胞を分配した。四角の $100 \times 100 \times 15$  mmのペトリ皿または半径 $100$  mm $\times 15$  mmの円形ディッシュ中で、スライド上に細胞をプレーティングした。約40時間、トランスフェクションを進行させた。これは、約2細胞周期にあたる。免疫蛍光のためにスライドを処理した。

## 【0572】

(遺伝子導入の評価)

遺伝子導入の評価は、例えば、免疫蛍光、蛍光顕微鏡検査、レーザー走査、放射性標識および感受性フィルムまたはエマルジョンを用いた検出によって達成した。

## 【0573】

可視化されるべき発現されたタンパク質が蛍光タンパク質であるなら、それらを蛍光顕微鏡検査で見てそして写真を撮ることができる。大きな発現アレイに関しては、スライドをデータ保存のためにレーザーキャナで走査し得る。発現されたタンパク質を蛍光抗体が検出し得るなら、免疫蛍光のプロトコールを引き続いて行うことができる。検出が放射能に基づくなら、スライドを上記で示したように付着し得、そしてフィルムまたはエマルジョンを用いたオートラジオグラフィーによって放射能を検出することができる。

## 【0574】

(レーザー走査および蛍光強度定量)

トランスフェクション効率を定量するために、本発明者らは、DNAマイクロアレイスキャナ (GeneTAC UC4 $\times 4$ 、Genomic Solutions Inc., MI) を使用した。総蛍光強度 (任意の単位) を測定した後、表面積あたりの蛍光強度を計算した。

## 【0575】

(共焦点顕微鏡による切片観察)

使用した細胞を、組織培養ディッシュに最終濃度 $1 \times 10^5$  細胞/ウェルで播種し、適切な培地を用いて (ヒト間葉系細胞の場合ヒト間葉系細胞基本培地 (MSCGM, BulletKit PT-3001、Cambrex BioScience Walkersville, Inc., MD, USA) を用いた) 培養した。細胞層を4%パラホルムアルデヒド溶液で固定した後、染色試薬であるSYTOおよびTexas Red-Xファロイジン (Molecular Probes Inc., OR, USA) を細胞層に添加して、核およびFアクチンを観察した。遺伝子産物によって発色するサンプルまたは染色されたサンプルを共焦点レーザー顕微鏡 (LSM510、Carl Zeiss Co., Ltd、ピンホールサイズ=Ch1=123  $\mu$ m、Ch2=108  $\mu$ m; 画像間隔=0.4) を用いて、切片像を得た。

## 【0576】

(結果)

図1に一例としてHEK293細胞を用いた場合の種々のアクチン作用物質およびコントロールとしてのゼラチンを用いた結果を示す。

## 【0577】

結果から明らかなように、ゼラチンを用いた系ではトランスフェクションがあまり成功していないのに対して、フィブロネクチン、フィブロネクチンの改変体であるプロネクチン (プロネクチンF、プロネクチンL、プロネクチンPlus) およびラミニンでは、顕著にトランスフェクションが起こっていた。従って、このような分子は、トランスフェクション効率を顕著に上昇させることが実証された。RGDペプチド単体では、その効果はほとんど見えなかった。

## 【0578】

図2および3に、フィブロネクチンのフラグメントを用いた場合のトランスフェクション効率の結果を示す。図4にその結果をまとめた図を示す。29 kDaおよび72 kDaのフラグメントは、トランスフェクション活性が顕著に示され、43 kDaフラグメントは、活性はあるものの、その程度は、低かった。従って、29 kDaに含まれるアミノ酸配

列がトランスフェクション効率の上昇に役割を果たしていることが示唆される。29 kDa フラグメントは、夾雑がほとんど見られなかったのに対して、他の二つのフラグメント (43 kDa および 72 kDa) では、夾雑が見られた。従って、29 kDa ドメインのみをアクチン作用物質として使用することが好ましくあり得る。また、RGD ペプチドのみではトランスフェクション効率上昇活性は示されなかったが、これをつけた 30 kDa のペプチドでは活性が見られた。また、ラミニンの 6 アミノ酸をつけ高分子量にした系でもトランスフェクション活性が見られた。従って、これらのペプチド配列もまた、トランスフェクション効率上昇活性において重要な役割を果たし得るがそれに限定されない。このような場合、少なくとも 5 kDa、好ましくは少なくとも 10 kDa、より好ましくは少なくとも 15 kDa の分子量を含むことがトランスフェクション効率上昇に必要であり得る。

#### 【0579】

次に、種々の細胞におけるトランスフェクション効率を調べた結果を図 5 に示す。図 5 では、従来トランスフェクションが可能な細胞として HEK 293 細胞、HeLa 細胞、3T3 細胞、ならびに従来トランスフェクションがほとんど不可能といわれていた Hep G2 細胞および間葉系幹細胞 (MSC) を用いた本発明のトランスフェクション方法の効果を示す。縦軸には GFP の強度を示した。

#### 【0580】

図 5 では、本発明の固相支持体を用いたトランスフェクション法との比較対照として、従来の液相トランスフェクション法を示した対比した。従来型の液相トランスフェクションの方法は、キットを製造する製造会社の推奨する方法に従って行った。

#### 【0581】

図 5 から明らかなように、従来トランスフェクション可能とされていた HEK 293、HeLa、3T3 はもちろん、トランスフェクション不可能とされていた Hep G2 および MSC でも、HeLa および 3T3 に匹敵するトランスフェクション効率達成された。このような効果は、従来のトランスフェクション系では決して達成されなかったことであり、事実上すべての細胞についてトランスフェクション効率を上昇させることができ、実用に耐え得るトランスフェクションをすべての細胞に提供する系が史上初めて提供されたことになる。また、固相条件を採用したことによって、相互夾雑も顕著に減少した。従って、固相支持体を使用する場合本発明は、集積化バイオアレイを製造するために適切な方法であることが実証された。

#### 【0582】

次に図 6 として、種々のプレートを用いた場合のトランスフェクションの状態を示す結果を提供する。図 6 の結果からも明らかなように、コーティングをした場合、コーティングをしていない場合よりも夾雑が少なくなっており、トランスフェクション効率も上昇しているようであることが明らかになった。

#### 【0583】

次に、図 7 として、フィブロネクチンの濃度を 0、0.27、0.53、0.8、1.07 および 1.33 (それぞれ  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ) としてトランスフェクションを行った場合の結果を示す。図 7 では、PLL (ポリ-L-リジン) および APS でコーティングされたスライドおよびコーティングされていないスライドについて示す。

#### 【0584】

図 7 の結果から明らかなように、トランスフェクション効率は、フィブロネクチン濃度の上昇に伴って上昇することが明らかになった。ただし、PLL コーティングおよびコーティングなしの場合には、0.53  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  を超えると効率がプラトーに達していることがわかる。他方、APS の場合は、1.07  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$  を超えても効果の上昇が見られた。

#### 【0585】

次に図 8 として、フィブロネクチンの有無での、細胞接着プロファイルを示す写真を示す。図 9 には、切片写真を示す。接着細胞の形状は、顕著に異なることが明らかになった。



(図8)。細胞培養の最初の3時間で、フィブロネクチン有の方は、細胞が完全に伸展したのに対して、フィブロネクチン無のほうは、伸展が限られていた(図9)。アクチンフィラメントの挙動を観察した図9の結果について経時的に観察した結果を勘案すると、固相支持体上に沈着したフィブロネクチンのようなアクチン作用物質がアクチンフィラメントの形状および方向に影響を与え、トランスフェクション効率などの物質の細胞への導入効率を上昇させるものと考えられる。具体的には、フィブロネクチンの存在下では、アクチンフィラメントは、迅速に配置転換し、細胞伸展とともに核の下にある細胞質空間から消失する。フィブロネクチンのようなアクチン作用物質によって誘導される核周辺のアクチン枯渇によって、DNAなどの標的物質が細胞内および必要に応じて核内へ移行すると考えられる。理論に束縛されないが、これは、細胞質の粘性の低下および正に荷電したDNA粒子が負に荷電したアクチンフィラメントに捕捉されることを防止するという効果に起因すると考えられる。また、核の表面積は、フィブロネクチン存在下で顕著に拡大することから(図10)、DNAなどの標的物質の核への移行が容易になるものと考えられる。

#### 【0586】

(実施例3:生物学的系一細胞:アレイへの応用)

次に、上述の効果がアレイを用いた場合でも実証されるかどうかを確認するために規模拡大して実験を行った。

#### 【0587】

(実験プロトコル)

(細胞供給源、培養培地、および培養条件)

この実施例では、5種類の異なる細胞株を使用した:ヒト間葉系幹細胞(hMSC、PT-2501、Cambrex BioScience Walkersville, Inc., MD)、ヒト胚性腎細胞HEK293(RCB1637、RIKEN Cell Bank, JPN)、NIH3T3-3(RCB0150、RIKEN Cell Bank, JPN)、HeLa(RCB0007、RIKEN Cell Bank, JPN)、およびHepG2(RCB1648、RIKEN Cell Bank, JPN)。ヒトMSC細胞の場合、この細胞を、市販のヒト間葉細胞基底培地(MSCGM BulletKit PT-3001、Cambrex BioScience Walkersville, Inc., MD)中で維持した。HEK293細胞、NIH3T3-3細胞、HeLa細胞およびHepG2細胞の場合、これらの細胞を、10% ウシ胎仔血清(FBS、29-167-54、Lot No. 2025F、Dainippon Pharmaceutical CO., LTD., JPN)を有するダルベッコ改変イーグル培地(DMEM、L-グルタミンおよびピルビン酸ナトリウムを有する高グルコース(4.5g/L);14246-25、Nakalai Tesque, JPN)中で維持した。全ての細胞株を、37℃、5% CO<sub>2</sub>に制御されたインキュベーター中で培養した。hMSCを含む実験において、本発明者らは、表現型の変化を回避するために、5継代未満のhMSCを使用した。

#### 【0588】

(プラスミドおよびトランスフェクション試薬)

トランスフェクションの効率を評価するために、pEGFP-N1ベクターおよびpDsRed2-N1ベクター(カタログ番号6085-1、6973-1、BD Biosciences Clontech, CA)を使用した。共に遺伝子発現は、サイトメガロウイルス(CMV)プロモーターの制御下であった。トランスフェクトされた細胞は、それぞれ、連続的にEGFPまたはDsRed2を発現した。プラスミドDNAを、Escherichia coli、XL1-blue株(200249, Stratagene, TX)を使用して増幅し、そしてEndoFree Plasmid Kit(EndoFree Plasmid Maxi Kit 12362, QIAGEN, CA)によって精製した。全ての場合において、プラスミドDNAを、DNaseおよびRNaseを含まない水に溶解した。トランスフェクション試薬は以下のようにして得た: E

Effectene Transfection Reagent (カタログ番号301425、Qiagen、CA)、TransFast<sup>TM</sup> Transfection Reagent (E2431、Promega、WI)、Tfx<sup>TM</sup>-20 Reagent (E2391、Promega、WI)、SuperFect Transfection Reagent (301305、Qiagen、CA)、PolyFect Transfection Reagent (301105、Qiagen、CA)、LipofectAMINE 2000 Reagent (11668-019、Invitrogen corporation、CA)、JetPEI (×4) conc. (101-30、Polyplus-transfection、France)、およびExGen 500 (R0511、Fermentas Inc.、MD)。

#### 【0589】

(固相系トランスフェクションアレイ (SPTA) 生成)

「リバーストランスフェクション」についてのプロトコルの詳細は、ウェブサイト [http://staffa.wi.mit.edu/sabatini\\_public/reverse\\_transfection.htm](http://staffa.wi.mit.edu/sabatini_public/reverse_transfection.htm) の「Reverse Transfection Homepage」に記載されていた。本発明者らの固相系トランスフェクション (SPTA方法) において、疎水性フッ素樹脂コーティングによって分離した48平方パターン (3mm×3mm) を有する3つの型のスライドガラス (シラン処理したスライドガラス; APSスライド、およびポリーレーリジンでコーティングしたスライドガラス; PLLスライド、およびMASでコーティングしたスライド; Matsunami Glass Ind.、LTD.、JPN) を研究した。

#### 【0590】

(プラスミドDNAプリンティング溶液の調製)

SPTAを生成するための2つの異なる方法を開発した。その主な違いは、プラスミドDNAプリンティング溶液の調製にある。

#### 【0591】

(方法A)

Effectene Transfection Reagentを使用する場合、プリンティング溶液は、プラスミドDNAおよび細胞接着分子 (4mg/mLの濃度で超純水に溶解したウシ血漿フィブロンネクチン (カタログ番号16042-41、Nakalai Tesque、JPN)) を含んだ。上記の溶液を、インクジェットプリンタ (synQUAD<sup>TM</sup>、Cartesian Technologies、Inc.、CA) を用いてか、または手で0.5~10μLチップを用いて、スライドの表面に適用した。このプリントしたスライドガラスを安全キャビネットの内側で室温にて15分間かけて乾燥させた。トランスフェクションの前に、総Effectene試薬を、DNAプリントしたスライドガラス上に静かに注ぎ、そして室温にて15分間インキュベートした。過剰のEffectene溶液を、吸引アスピレーターを用いてスライドガラスから除去し、そして安全キャビネットの内側で室温にて15分間かけて乾燥させた。得られたDNAプリントしたスライドガラスを、100mm培養ディッシュの底に置き、そして約25mLの細胞懸濁液 (2~4×10<sup>4</sup> 細胞/mL) を、このディッシュに静かに注いだ。次いで、このディッシュを37℃、5% CO<sub>2</sub> のインキュベーターに移し、2~3日間インキュベートした。

#### 【0592】

(方法B)

他のトランスフェクション試薬 (TransFast<sup>TM</sup>、Tfx<sup>TM</sup>-20、SuperFect、PolyFect、LipofectAMINE 2000、JetPEI (×4) conc. またはExGen) の場合、プラスミドDNA、フィブロンネクチン、およびトランスフェクション試薬を、製造業者が配布する指示書に示される比率に従って1.5mLのマикроチューブ中で均一に混合し、そしてチップ上にプリンティングする前に室温にて15分間インキュベートした。プリンティング溶液を、インクジェット

プリンターまたは0.5~10 $\mu$ Lチップを用いてスライドガラスの表面上に適用した。このプリントしたスライドガラスを、安全キャビネットの内側で室温にて10分間かけて完全に乾燥させた。プリントしたスライドガラスを100mm培養ディッシュの底に置き、そして約3mLの細胞懸濁液(2~4 $\times 10^4$ 細胞/mL)を添加し、安全キャビネットの内側で室温にて15分間にわたってインキュベートした。インキュベーション後、新鮮な培地をこのディッシュに静かに注いだ。次いで、このディッシュを37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>のインキュベーターに移し、2~3日間インキュベートした。インキュベーション後、本発明者らは、蛍光顕微鏡(IX-71、Olympus PROMARKETING, INC., JPN)を用いて、増強された蛍光タンパク質(EFP、EGFP、およびDsRed2)の発現に基づいてトランスフェクト体を観察した。位相差画像を同じ顕微鏡を用いて撮った。両プロトコルにおいて、細胞をパラホルムアルデヒド(PFA)固定方法(PBS中の4% PFA、処理時間は、室温にて10分間)を用いることによって固定した。

#### 【0593】

(レーザー走査および蛍光強度定量)

トランスフェクション効率を定量するために、本発明者らは、DNAマイクロアレイスキャナ(GeneTAC UC4 $\times 4$ 、Genomic Solutions Inc., MI)を使用した。総蛍光強度(任意の単位)を測定した後、表面積あたりの蛍光強度を計算した。

#### 【0594】

(結果)

(フィブロネクチン支持局所的トランスフェクション)

トランスフェクションアレイチップを、図11に示されるように構築した。トランスフェクションアレイチップは、PLLコーティングされたスライドガラス上でDNA/トランスフェクション試薬およびフィブロネクチンを含む細胞培養液をマイクロプリントすることによって構築した。

#### 【0595】

種々の細胞をこの実施例において用いた。これらの細胞は、通常使用される培養条件で培養した。これらの細胞はスライドガラスに付着することから、細胞は、効率よく取り込まれ、そしてアレイ上に与えられた位置でプリントされたDNAに対応する遺伝子を発現した。通常のトランスフェクション方法(例えば、カチオン性脂質またはカチオン性高分子媒介トランスフェクション)と比較すると、本発明の方法を用いた場合のトランスフェクション効率は、いずれも顕著に高かった。特に、トランスフェクトすることが困難とされていたHe p G2、hMSCなどのような組織幹細胞でも、効率よくトランスフェクトされることが見出されたことは、特に重要である。hMSCの場合には、従来方法の約40倍以上の効率上昇が見られた。また、高密度アレイに必要な高い集積度も達成された(すなわち、アレイ上で隣接するスポット同士の間の夾雑が顕著に減っていた)。これは、EGFPおよびDs-REDのチェック状パターンのアレイを生成することによって確認した。ヒトMSCをこのアレイにおいて培養し、実質的にすべての空間解像度が示されるように対応する蛍光タンパク質を発現させた。その結果図12に示されるように、ほとんど夾雑していないことが明らかになった。プリント混合物の個々の成分の役割に関するこの研究に基づいて、種々の細胞に関して、トランスフェクション効率の最適化を行うことができる。

#### 【0596】

(フィブロネクチンによる局所的トランスフェクションにおける効率化)

本発明者らの上述してきたデータを総合すると、フィブロネクチンなどの接着因子または細胞外マトリクスタンパク質と称されていたタンパク質は、細胞接着活性以外の活性を有することが明らかになった。そのような活性としては、種々の細胞によって異なるが、これらの活性は、トランスフェクション効率の上昇に関与していることがわかる。なぜなら、フィブロネクチンの有無で接着の様子を調べた結果(図8)によると、接着の状態自

体は差異が見られなかったからである。

#### 【0597】

(ヒト間葉系幹細胞の固相系トランスフェクションアレイ)

多様な種類の細胞に分化するヒト間葉系幹細胞 (hMSC) の能力は、組織再生および組織復活を標的化する研究にとって特に興味深いものになっている。特に、これらの細胞の形質転換についての遺伝子解析は、hMSCの多能性を制御する因子を解明する上で、関心が高まっている。hMSCの研究は、所望の遺伝物質を用いたトランスフェクションが不可能な点にある。

#### 【0598】

これを達成するために、従来の方法は、ウイルスベクターまたはエレクトロポレーションのいずれかの技術を含む。本発明者らが開発した複合体-塩という系を用いることにより、種々の細胞株 (hMSCを含む) に対して高いトランスフェクション効率ならびに密集したアレイ中での空間的な局在の獲得を可能にする固相系トランスフェクションが達成された。固相系トランスフェクションの概略を、図13Aに示す。

#### 【0599】

固相系トランスフェクションにより、インビボ遺伝子送達のために使用され得る「トランスフェクションパッチ」の技術的な達成ならびにhMSCにおける高スループットの遺伝子機能研究のための固相系トランスフェクションアレイ (SPTA) が可能になることが判明した。

#### 【0600】

哺乳動物細胞をトランスフェクトするための多数の標準的な方法が存在するが、遺伝物質のhMSCへの導入については、HEK293、HeLaなどの細胞株を比較して不便かつ困難であることが知られている。従来使用されるウイルスベクター送達またはエレクトロポレーションのいずれも重要であるが、潜在的な毒性 (ウイルス方法)、ゲノムスケールでの高スループット分析を受けにくいこと、およびインビボ研究に対して制限された適用性 (エレクトロポレーションに関して) のような不便さが存在する。

#### 【0601】

固相支持体に簡便に固定することができ、かつ徐放性および細胞親和性を保持した固相支持体固定系が開発されたことにより、これらの欠点のほとんど克服することができた。

#### 【0602】

上述の実験の結果の一例を、図13Bに示す。マイクロプリンティング技術を使用する本発明者らの技術を用いて、選択された遺伝物質、トランスフェクション試薬および適切な細胞接着分子、ならびに塩を含む混合物を、固体支持体上に固定化し得た。混合物を固定化した支持体の上での細胞培養は、その培養細胞に対する、混合物中の遺伝子の取り込みを可能にした。その結果、支持体-接着細胞における、空間的に分離したDNAの取り込みを可能にした (図13B)。

#### 【0603】

本実施例の結果、いくつかの重要な効果が達成された：高いトランスフェクション効率 (その結果、統計学的に有意な細胞集団が研究され得る)、異なるDNA分子を支持する領域間の低い相互夾雑 (その結果、個々の遺伝子の効果が、別々に研究され得る)、トランスフェクト細胞の長期生存、高スループットの互換性のある形式および簡便な検出方法。これらの基準を全て満たすSPTAは、さらなる研究のための適切な基盤となる。

#### 【0604】

これらの目的の達成を明確に確立するために、上述のように本発明者らは、5種類の異なる細胞株 (HEK293、HeLa、NIH3T3、HepG2およびhMSC) を、本発明者らの方法論 (固相系でのトランスフェクション) (図13Aおよび図13Cを参照のこと) および従来の液相系トランスフェクションの両方を用いて一連のトランスフェクション条件下で研究した。SPTAの場合、相互夾雑を評価するために、本発明者らは、チェック模様のパターンでガラス支持体上にプリントした赤色蛍光タンパク質 (RFP) および緑色蛍光タンパク質 (GFP) を使用し、一方、従来の液相系トランスフェクシ

ョンを含む実験の場合（ここで、本来、トランスフェクト細胞の自発的な空間的分離は達成され得ない）、本発明者らは、GFPを使用した。いくつかのトランスフェクション試薬を評価した：4つの液体トランスフェクション試薬（Effectene、TransFast<sup>TM</sup>、Tfx<sup>TM</sup>-20、LipofectAMINE 2000）、2つのポリアミン（Superfect、Polyfect）、ならびに2つの型のポリイミン（JetPEI（×4）およびExGen 500）。

#### 【0605】

トランスフェクション効率：トランスフェクション効率を、単位面積あたりの総蛍光強度として決定した（図14A。図14Bはそのイメージを示す。）。使用した細胞株に従って、最適な液相の結果を、異なるトランスフェクション試薬を用いて得た（図14C-Dを参照のこと）。次いで、これらの効率的なトランスフェクション試薬を、固相系プロトコルの最適化に使用した。いくつかの傾向が観察された：容易にトランスフェクト可能な細胞株（例えば、HEK293、HeLa、NIH3T3）の場合、固相系プロトコルで観察されたトランスフェクション効率は、標準的な液相系プロトコルと比較してわずかに優れていたが、本質的に類似したレベルで達成されている（図14）。

#### 【0606】

しかし、細胞をトランスフェクトするのが困難な場合（例えば、hMSCおよびHepG2）においてSPTA方法論に最適化した条件を用いることによって、本発明者らは、細胞の特徴を維持しながら、トランスフェクション効率が40倍まで増加したことを観察した（上述のプロトコルおよび図14C-Dを参照のこと）。hMSCの特定の場合（図15）、最良条件は、ポリエチレンジイミン（PEI）トランスフェクション試薬の使用を含んだ。予想したように、高いトランスフェクション効率を実現するための重要な因子は、ポリマー内の窒素原子（N）の数とプラスミドDNA内のリン酸残基（P）の数との間の電荷バランス（N/P比率）、ならびにDNA濃度である。一般的に、N/P比率および濃度における増大は、トランスフェクション効率の増大を生じる。並行して、本発明者らは、hMSCの溶液トランスフェクション実験における高いDNAおよび高いN/P比率の場合に、細胞生存率の有意な低下を観察した。これら2つの拮抗因子に起因して、hMSCの液相系トランスフェクションの効率は、かなり悪い非常に低い細胞生存率（N/P比率>10で観察された）であった。しかし、SPTAプロトコルは、細胞生存率にも細胞形態にも有意に影響を与えることなく、非常に高い（固体支持体に固定された）N/P比率およびDNA濃度を許容し（おそらく、細胞膜に対する固体支持体の安定化効果に起因する）、従って、このことがおそらく、トランスフェクション効率の劇的な改善の原因となっている。SPTAの場合、10のN/P比率が最適であることが見出され、細胞毒性を最小化しながら十分なトランスフェクションレベルを提供する。SPTAプロトコルにおいて観察されたトランスフェクション効率の増大に関するさらなる理由は、高い局所的なDNA濃度/トランスフェクション試薬濃度（これは、液相系トランスフェクション実験において使用される場合は細胞死を生成する）の達成である。

#### 【0607】

チップ上での高いトランスフェクション効率の達成のための重要な点は、使用されるコーティング剤である。ガラス製のチップを用いた場合、PLLが、トランスフェクション効率および相互夾雑の両方に関して、最良の結果を提供することを発見した（下記に考察する）。フィブロネクチンコーティングしない場合、少数のトランスフェクト体を観察した（他のすべての実験条件は一定に保った）。完全に確立したわけではないが、フィブロネクチンの役割はおそらく、細胞接着プロセスを加速し（データは示していない）、ゆえに、表面を離れたDNA拡散が可能になる時間を制限するという点である。

#### 【0608】

低い相互夾雑：SPTAプロトコルで観察されたより高いトランスフェクション効率は別として、本技術の重要な利点は、別個に分離された細胞アレイの実現であり、その各位置では、選択した遺伝子が発現する。本発明者らは、フィブロネクチンでコーティングしたガラス表面上に、JetPEI（「実験プロトコル」を参照のこと）およびフィブロネ

クチンと混合した2つの異なるレポーター遺伝子(RFPおよびGFP)をプリントした。得られたトランスフェクションチップを適切な細胞培養に提供した。最良であると見出された実験条件下において、発現されたGFPおよびRFPは、それぞれのcDNAがスプレッドされた領域に局在した。相互夾雑はほとんど観察されなかった(図16)。しかし、フィブロネクチンまたはPLLの非存在下において、固相でのトランスフェクションの障害となる相互夾雑が観察され、そしてトランスフェクション効率は、有意に低かった(図6を参照)。このことは、細胞接着および支持体表面から離れて拡散するプラスミドDNAの相対的な割合が、高いトランスフェクション効率および高い相互夾雑の両方に対して重要な因子であるという仮説を立証する。

#### 【0609】

相互夾雑のさらなる原因は、固体支持体上のトランスフェクション細胞の移動性であり得る。本発明者らは、数個の支持体上での細胞接着速度(図16C)およびプラスミドDNAの拡散速度の両方を測定した。その結果、最適条件下においてDNA拡散はほとんど生じなかった。しかし、高い相互夾雑条件下において、細胞接着が完了するまでの時間に、相当量のプラスミドDNAが拡散し、その結果、固相表面からプラスミドDNAが涸渇した。

#### 【0610】

この確立された技術は、経済的な高スループットの遺伝子機能スクリーニングの状況において特に重要である。実際に、必要とされる少量のトランスフェクション試薬およびDNA、ならびに全プロセス(プラスミドの単離から検出まで)を自動化する可能性は、上記の方法の有用性を増大する。

#### 【0611】

結論として、本発明者らは、複合体一塩を用いた系で、hMSCトランスフェクションアレイを好首尾に実現した。このことは、多能性幹細胞の分化を制御する遺伝子機構の解明など、固相系トランスフェクションを利用した種々の研究における高スループット研究を可能にすることになる。固相系トランスフェクションの詳細な機構ならびに高スループットのリアルタイム遺伝子発現モニタリングに対するこの技術の使用に関する方法論は種々の目的に応用可能であることが明らかになった。

#### 【0612】

(実施例4:生物学的系一細胞:数理解析)

次に、実施例2の手法を用いて得られたデータをもとにプロファイルを生成した。

#### 【0613】

(分化誘導)

各レポーターを固相支持体に固定し、未分化の間葉系幹細胞の維持培地(MSCGM、PT-3001、PT-3238、PT-4105、Cambrex、BioWhittaker, USA)において2日間培養後、分化誘導培地(hMSC Differentiation、PT-3002、PT-4120、Cambrex、BioWhittaker, USA)に培地を換え、各レポーターの応答プロファイルを測定した。

#### 【0614】

(数理解析法)

使用した数理解析法を図18(図18A-B(18-1~18-2))に示す。

#### 【0615】

(使用した転写因子)

図19および図24に示すように、17種類の転写因子(ISRE、RARE、STAT3、GAS、NFAT、MIC、AP1、SRE、GRE、CRE、NF $\kappa$ B、ERE、TRE、E2F、Rb、p53)を、GFPに作動可能に連結したプラスミド(Clontechから市販される)を用いて、間葉系幹細胞の骨芽細胞分化を観察した。このとき得られたプロファイルを図19に示す。また、転写因子レポーターの構築は、図23に示されるように行った。

#### 【0616】

転写因子のレポーターのアッセイを行った。これは Clontech により公開されているコントロール条件（細胞、添加因子、培養条件など）にしたがって行った。

#### 【0617】

その結果を図 25 に示す。このように DNA のみと比較した場合、ほとんどの転写因子において誘導因子を添加したときに誘導がかかることが実証された。

#### 【0618】

次に、骨分化誘導の際の転写因子活性の時系列的測定を行った。これは上述の条件に従って、分化誘導させたときにプロファイルと比較したものである。プロファイルは、各レポーター遺伝子を固相系トランスフェクション法を用いて導入し、2 日間未分化維持培地にて培養を行い、骨芽細胞分化誘導培地と交換した。この時点を骨芽細胞分化開始時間とした。添加因子などに関しては、骨芽細胞分化誘導培地に推奨の濃度にて行った。その他の培養に関しては、Cambrex 社の指示書通りに行った。

#### 【0619】

結果を図 26 に示す。培地交換後 10 時間～30 時間では、図 26 に左のようなプロファイルパターンを示していたのに対し、培地交換後 5～6 日では、右のようなプロファイルパターンを示し、顕著に変動していることが明らかになった。これを、図 27 に示される式を用いて、位相を算出し、その結果を図 27 の右の表にまとめた。このように、分化に特に深い関係がある、ISRE、RARE、STAT3、GRE、CRE、TRE、E2F、および p53 において、位相の反転が見られた。従って、位相を判定することは、プロセスの変化が起こる、つまり、転写制御が起こっていると判定することができることが明らかになった。

#### 【0620】

（プロモーターの任意性）

次に、分化誘導初期において任意に抽出される組み合わせを変化させるときの同定可能性を実証した。解析は図 20 に示されるように行った。

#### 【0621】

この結果を図 20 に示す。この解析により、分化のごく初期に関しては、分化誘導を把握できない（他のノイズもあると考えられる）が、約 15 時間後以降では、確認することが可能であることが判明した。変化を同定することができるのが 100% となったのは、本実施例では 8 以上であったが、抽出数が 3 のときでもすでに 90% を超える同定率を示しており、2 のときでも 88%、1 のときでも 82% を示していることから、1 つでも、2 つでも、あるいは少なくとも 3 つでも、細胞の状態を判定または同定するのに充分であることが明らかになった。

#### 【0622】

（未分化維持）

次に、未分化維持に関して、任意に抽出される組み合わせを変化させて解析した。解析は図 20 に記載されるものに準じて行った。

#### 【0623】

この結果を図 21 に示す。分化誘導時の結果と比べると大きく異なり、この比較によって、本実施例での処理により、幹細胞が分化誘導に向かっているのか未分化を未分化を維持しているのかが判断することができる。このような判断は、少なくとも 1 つの生物学的因子を用いることによって行うことができた。このように少ない数でも十分に細胞の状態を判定することができることは、従来技術では達成できなかったことであり、本発明は、優れた効果を達成したということができる。

#### 【0624】

このようにプロセスを解析することによって、図 22 に示すように、細胞機能の形成は、種々の因子のカクテルパーティープロセスとして記述することが可能であることがわかる。このようなプロセス記述により、本発明は、薬剤応答プロセスおよび分化誘導プロセスの解析などの種々の系の記述を行うことを可能にした。

#### 【0625】



(実施例 5: 生物学的系一細胞を用いた、複数遺伝子のリアルタイム計測)

次に、リアルタイムで細胞からの信号を計測する装置を用いて、時系列データを取得し、そのデータからディスクリプタを生成した。

【0626】

細胞として、HeLa細胞（理化学研究所などから入手可能）を用いた。培地として、ナカライ DMEM high Glucoseを用い、これに血清（大日本製薬の10% FBS）を用いた。実施例 2 または 3 に記載されるように、トランスフェクションアレイを構築し、24種類の遺伝子発現およびシグナル伝達レポーターをHeLa細胞に導入した。細胞を48時間培養し、培養ユニットをセットアップして経時観察を行った。測定は、図33～34に示すような測定機により、レポーターの発現を蛍光強度として取得することによって行った。測定は、図35に示すような手順を用いて行った。

【0627】

使用したアレイは、図36に示すようなフォーマットの570グリッドアレイを使用した。例示的に、トランスフェクション後2日で、無血清培地中でリアルタイムモニタリングを行った。画像取得は、30分おきに行った。使用した24個の遺伝子（レポーターベクター）については、コントロール条件での測定を行い活性について確認されたものを使用した。画像取得の一例を図37に示す。

【0628】

取得した画像から得た時系列データを各遺伝子について示す。図38Aは、各遺伝子をすべてまとめたグラフを示す。図38Bは、生データを示す。図38Cは、多項式近似の後の計算結果を示す。図38Dは、1階微分および2階微分後のデータを示す。図39-1から図39-54は、各々の遺伝子について、別々に示したものである。図39-1～図39-54には、同じ遺伝子を別の地点でデータ収集したものが含まれている。縦軸は、蛍光強度（ArbitraryUnit＝使用した機器から出力される単位）、横軸は時間（単位は時間（hr））を示す。

【0629】

図39-1は、EGFP-N1の時系列データを示す。

【0630】

図39-2は、AP1の時系列データを示す。

【0631】

図39-3は、AP1(PMA)の時系列データを示す。

【0632】

図39-4は、CREの時系列データを示す。

【0633】

図39-5は、E2Fの時系列データを示す。

【0634】

図39-6は、noneの時系列データを示す。

【0635】

図39-7は、EGFP-N1の時系列データを示す。

【0636】

図39-8は、AP1の時系列データを示す。

【0637】

図39-9は、AP1(PMA)の時系列データを示す。

【0638】

図39-10は、CREの時系列データを示す。

【0639】

図39-11は、E2Fの時系列データを示す。

【0640】

図39-12は、EREの時系列データを示す。

【0641】

- 図 3 9 - 1 3 は、GASの時系列データを示す。  
【 0 6 4 2 】
- 図 3 9 - 1 4 は、GREの時系列データを示す。  
【 0 6 4 3 】
- 図 3 9 - 1 5 は、HSEの時系列データを示す。  
【 0 6 4 4 】
- 図 3 9 - 1 6 は、ISREの時系列データを示す。  
【 0 6 4 5 】
- 図 3 9 - 1 7 は、noneの時系列データを示す。  
【 0 6 4 6 】
- 図 3 9 - 1 8 は、EREの時系列データを示す。  
【 0 6 4 7 】
- 図 3 9 - 1 9 は、GASの時系列データを示す。  
【 0 6 4 8 】
- 図 3 9 - 2 0 は、GREの時系列データを示す。  
【 0 6 4 9 】
- 図 3 9 - 2 1 は、HSEの時系列データを示す。  
【 0 6 5 0 】
- 図 3 9 - 2 2 は、ISREの時系列データを示す。  
【 0 6 5 1 】
- 図 3 9 - 2 3 は、Mycの時系列データを示す。  
【 0 6 5 2 】
- 図 3 9 - 2 4 は、NFATの時系列データを示す。  
【 0 6 5 3 】
- 図 3 9 - 2 5 は、NFkBの時系列データを示す。  
【 0 6 5 4 】
- 図 3 9 - 2 6 は、RAREの時系列データを示す。  
【 0 6 5 5 】
- 図 3 9 - 2 7 は、Rbの時系列データを示す。  
【 0 6 5 6 】
- 図 3 9 - 2 8 は、noneの時系列データを示す。  
【 0 6 5 7 】
- 図 3 9 - 2 9 は、Mycの時系列データを示す。  
【 0 6 5 8 】
- 図 3 9 - 3 0 は、NFATの時系列データを示す。  
【 0 6 5 9 】
- 図 3 9 - 3 1 は、NFkBの時系列データを示す。  
【 0 6 6 0 】
- 図 3 9 - 3 2 は、RAREの時系列データを示す。  
【 0 6 6 1 】
- 図 3 9 - 3 3 は、Rbの時系列データを示す。  
【 0 6 6 2 】
- 図 3 9 - 3 4 は、STAT3の時系列データを示す。  
【 0 6 6 3 】
- 図 3 9 - 3 5 は、SREの時系列データを示す。  
【 0 6 6 4 】
- 図 3 9 - 3 6 は、TREの時系列データを示す。  
【 0 6 6 5 】
- 図 3 9 - 3 7 は、p53の時系列データを示す。  
【 0 6 6 6 】

図 3 9 - 3 8 は、Caspase3の時系列データを示す。

【 0 6 6 7 】

図 3 9 - 3 9 は、noneの時系列データを示す。

【 0 6 6 8 】

図 3 9 - 4 0 は、STAT3の時系列データを示す。

【 0 6 6 9 】

図 3 9 - 4 1 は、SREの時系列データを示す。

【 0 6 7 0 】

図 3 9 - 4 2 は、TREの時系列データを示す。

【 0 6 7 1 】

図 3 9 - 4 3 は、p53の時系列データを示す。

【 0 6 7 2 】

図 3 9 - 4 4 は、Caspase3の時系列データを示す。

【 0 6 7 3 】

図 3 9 - 4 5 は、CREB-EGFPの時系列データを示す。

【 0 6 7 4 】

図 3 9 - 4 6 は、IκB-EGFPの時系列データを示す。

【 0 6 7 5 】

図 3 9 - 4 7 は、pp53-EGFPの時系列データを示す。

【 0 6 7 6 】

図 3 9 - 4 8 は、noneの時系列データを示す。

【 0 6 7 7 】

図 3 9 - 4 9 は、noneの時系列データを示す。

【 0 6 7 8 】

図 3 9 - 5 0 は、noneの時系列データを示す。

【 0 6 7 9 】

図 3 9 - 5 1 は、CREB-EGFPの時系列データを示す。

【 0 6 8 0 】

図 3 9 - 5 2 は、IκB-EGFPの時系列データを示す。

【 0 6 8 1 】

図 3 9 - 5 3 は、pp53-EGFPの時系列データを示す。

【 0 6 8 2 】

図 3 9 - 5 4 は、noneの時系列データを示す。

【 0 6 8 3 】

図 3 9 - 5 5 は、noneの時系列データを示す。

【 0 6 8 4 】

なお、上記においてnoneとは、ネガティブコントロールを示す。

【 0 6 8 5 】

このように、種々の遺伝子に関して、同時に時系列データを取得することができた。

【 0 6 8 6 】

(実施例 6：生物学的系一複数遺伝子のディスクリプタ作成)

実施例 5 で取得したリアルタイムデータの中から、Myc レポーターに関連する 8 本のデータを抽出した。Myc ベクター (pMyc-TA-Luc; Clontech P T 3 5 1 0 - 5 から入手可能) を、図 4 0 に示す。pMyc-TA-Luc は、c-Myc および c-Myc 媒介性のシグナル伝達経路の活性化をモニターすることができるように設計した。Myc タンパク質の過剰発現によって、細胞増殖に必要な遺伝子を活性化することによって細胞形質転換が起きる。Myc タンパク質は、Max タンパク質とヘテロダイマー結合体を形成し、これにより、E-box DNA 結合エレメントに結合する (Locker (1996) Transcription Factors: Essential Data (Wiley & Sons, NY))。この結合によって、細胞増殖を

担う遺伝子の転写が始まる (Bouchard, C. et al. (1988) Gene 66: 1-10)。pLyc-TA-Lucベクターは、E-boxコンセンサス配列を6つの繰り返しコピーとして保有し、ミニマルTプロモーター、単純ヘルペスウイルスチミジンキナーゼプロモーター (PTA) のTATAボックスの上流に位置する。PTAの下流には、ホタルルシフェラーゼレポーター遺伝子 (luc) が存在する。c-Mycタンパク質がE-boxに結合した後、転写が誘導されレポーター遺伝子が活性化される。

#### 【0687】

このようなMycレポーターをレポーターとして用い、8箇所の異なる座標にプリントし、同一培養条件下において経時的に測定した。使用したレポーターは、pMyc-EGFPである。それらをまとめて表示したものを図41に示す。

#### 【0688】

この8本のデータを、多項式近似処理して、自由度修正済み決定係数が最大である次数の関数を近似関数として使用した。その近似平滑化の後の関数表記をデータを図42に示す。

#### 【0689】

図42に示した近似関数について、区間微分  $dx/dt = (F_2 - F_1) / (t_2 - t_1)$  を用いて1階微分および2階微分を行った。

#### 【0690】

なお、計算の際に、もとデータの値を1000で割った。なぜなら、本実施例の処理では、符号の変化が重要であり、値の大きさは分析の結果に影響を与えないからである。このデータに関して、以下のような処理を行った。

#### 【0691】

(1) 上記元データに対して微分操作を行った。ここでは2時点の計測値を計測時間間隔で除した値、すなわち単位時間 [分] あたり変化量 (これを「1階微分値」とする) を求める。

#### 【0692】

(2) 1階微分値に対しさらに微分操作を行う。この結果を「2階微分値」とする。

#### 【0693】

(3) 上記8遺伝子の振る舞いに関する時系列データについて、1階微分値の符号が変化するというイベントに対して文字Aを、2階微分値の符号が変化するというイベントに対して文字Bを対応させる。このとき、以下のようなイベントシーケンスが得られる。

#### 【0694】

微分後のグラフを図43-44に示す。また、以下に、(3)での符号付けの結果を示す。

#1: ABABABBB  
#2: ABABABBB  
#3: ABABABBB  
#4: BABABABB  
#5: ABABABBB  
#6: ABABABB  
#7: ABBBABBBB  
#8: ABABABBB

上記8つのイベントシーケンスに対し、最長共通部分列 (LCS: Longest Common Subsequence) を求める操作を行う。このとき、以下のようなイベントシーケンスが得られる。ここで、文字列の部分列のなかで、複数の文字列に共通に含まれるものを共通部分列といい、共通部分列のなかでもっとも長いものを最長共通部分列という。(連続している必要はない。)。ただし、同じ要素が同じ順序で出現する文字列を探索するにとどまるので、時間の前後や対応関係を検討する必要がある。

LCS: ABABABB  
 #1: ABABABBB  
 #2: ABABABBB  
 #3: ABABABBB  
 #4: BABABABB  
 #5: ABABABBB  
 #6: ABABABB  
 #7: ABBBABABBB  
 #8: ABABABBB

このリストは、「イベントのシーケンスのみが重要な意味を持つ場合」と「イベント発生の前後関係が重要な意味を持つ場合」の例となっている。

#### 【0695】

いったん最長共通部分列を求めておき、そのうち「連続した文字列」という条件を付加して検討してもよい。この条件を付与すると狭い意味での「イベントのシーケンスのみが重要な意味を持つ場合」の例となる。

#### 【0696】

上記の例では、Myc遺伝子の反応パターンが、共通しており、(連続した範囲に限定すれば) ABABB という系列、または(その前後も含めると) AB\*ABABB (\*は任意) という系列というパターンを持つという特徴を抽出することができる、ということを示している。

#### 【0697】

このように、Myc遺伝子は、遺伝子発現のスイッチのオンオフおよび加速のオンオフに関して、共通のイベントを有していることが明らかになった。

#### 【0698】

(実施例7: 生物学的系-複数遺伝子のディスクリプタ作成-異種遺伝子間の関係抽出例))

次に、実施例5において作成したデータのうち、pE2FおよびpRb(使用したプラスミドは、pE2F-Luc, pRb-TA-Lucであり、図46に示す。)について、多項式近似を行い、実施例6と同様に、元データの値を1000で割った。この図を図Mとして示す。このデータに関して、以下の処理を行った。

#### 【0699】

転写因子Rb及びE2Fは、細胞周期内にて直接相互作用を行って、細胞周期進行の制御を行っている。Rbは、E2Fに結合し、E2Fを負に制御している。しかし、Rbがリン酸化されると、結合は解離し、フリーになったE2Fが、ターゲットである各増殖関連遺伝子群の発現を誘導する。これを、MercurySignal Transduction Vectorにて観察すると、前述のVectorのレポーター能より、二つのレポーターは、同位相の応答プロファイルを示すはずである。

#### 【0700】

(1) 上記元データに対して微分操作を行う。ここでは2時点の計測値を計測時間間隔で除した値、すなわち単位時間[分]あたり変化量(これを「1階微分値」とする)を求める。

#### 【0701】

(2) 1階微分値に対しさらに微分操作を行う。この結果を「2階微分値」とする。

#### 【0702】

(1) 上記2遺伝子の振る舞いに関する時系列データについて、1階微分値の符号が変化するというイベントに対して文字Aを、2階微分値の符号が変化するというイベントに対して文字Bを対応させる。またその間の時間経過を、計測間隔の1単位ごとに“-”(アンダーバー)を対応させる。このとき、以下のようなイベントシーケンスが得られる。

#### 【0703】

pE2F#1:

$\overline{\text{A} \quad \text{B} \quad \text{B} \quad \text{B}}$   
 $\text{B} \quad \text{B} \quad \text{B} \quad \text{B}$

pRb#1:

$\overline{\text{A} \quad \text{B} \quad \text{B} \quad \text{B}}$   
 $\text{B} \quad \text{B} \quad \text{B} \quad \text{B} \quad \text{A}$

。

【0704】

(4) 上記2つのイベントシーケンスを直接比較するとイベント発生時点は(厳密には一致していないものの)前後5単位以内の誤差を許容すれば、pRb#1の最後のAを除き一致していると言える。

【0705】

このように異種の遺伝子の反応がほぼ同時に起こっていることを容易に確認することができる。

【0706】

(5) また上記2つのイベントシーケンスに対し、最長共通部分列を求める操作を行う。このとき、以下のようなイベントシーケンスが得られる。

LCS: ABBBBBBB

#1: ABBBBBBB

#2: ABBBBBBBA

このように、2つの遺伝子のイベントシーケンスの類似性が非常に高いことが明らかになった。このように本発明のディスクリプタは、異種遺伝子間の関係を精査するのに有用であることが明らかになった。

【0707】

この実施例は、「時間間隔も重要な意味を持つ場合」を実証することにもなる。

【0708】

(実施例8: 抗がん剤)

本実施例では、シスプラチンを抗がん剤の例として、培地に混ぜ、細胞に曝露した。用いた濃度としては、 $1 \mu\text{M}$ 、 $5 \mu\text{M}$ 、 $10 \mu\text{M}$ などを適宜採用して細胞の反応を見た。シスプラチンに耐性の細胞および感受性の細胞に対してシスプラチンを適用し、上述の実施例と同様にしてプロファイルを観察した。その結果、シスプラチンの濃度および耐性/感受性の違いにより、種々の遺伝子のディスクリプタを作成することができる。

【0709】

(実施例9: RNAi)

実施例1に記載されるように細胞を固定し、生物学的因子としてRNAiを用いて遺伝子ノックダウン効果に関するプロファイルを取得することができることを実証した。RNAiとして以下のものを用いて、以下の実験を行った。リボザイム、siRNAなどの遺伝子発現抑制法を用いて遺伝子発現抑制を行った細胞における応答反応をプロファイルとして得ることが可能である。

【0710】

RNAi: <http://www.nippongene.jp/pages/products/sirna/review/>において入手可能な配列(例えば、ControlsiRNA duplex)を使用した。

【0711】

(RNAiのトランスフェクション)

siRNAがまず、ノックダウンし得るかどうかを確認した。EGFPに対する5'-AA GCAGCAGGACUUCUUAAG-3' siRNA(配列番号12)を合成し、これを上述の実施例に記載されるようにアレイ基板を調製した。ここでは、プロモーター配列を含む核酸分子の代わりにsiRNAを用いてアレイ基板を調製した。このアレイ基板を用いてトランスフェクトすると、標的遺伝子の発現が効果的に抑制されるかどうかを確認した。そのプロト

コルは、図28に示される。

#### 【0712】

(結果)

siRNAによる標的遺伝子抑制の効果を示す結果を図29に示す。実際に標的遺伝子の発現が効果的に抑制された。このゲルでの結果は、任意のデータ形式でプロファイルとして格納することができる。

#### 【0713】

次に、siRNAでの結果をプロファイルデータとして保存する。(5 $\mu$ m/pixel以下の解像度有するTIFFフォーマットの画像データ)。このようにsiRNAでの結果は、プロファイルデータとして保存できる。そのような形式は、この実施例で示した形式に限定されず、当業者は任意の形式を用いることができる。そして、このプロファイルデータをもとに、上記実施例で使ったような処理を用いて、イベントディスクリプタを作成することができる。

#### 【0714】

(実施例10: テトラサイクリン依存性プロモーターを用いた遺伝子発現調節)

実施例1~6に記載の実施例と同様に、テトラサイクリン依存性プロモーターを用いて遺伝子発現調節がどのようになされるかをプロファイルとして生成し、ディスクリプタを生成することができることを実証した。使用した配列は以下のとおりである。

#### 【0715】

テトラサイクリン依存性プロモーター(およびその遺伝子ベクター構築物)としては、BD BiosciencesのpTet<sup>off</sup>およびpTet<sup>on</sup>ベクター系を用いた(<http://www.clontech.com/techinfo/vectors/cattet.shtml>を参照)。ベクターは、pTRE-d2EGFPを利用した(<http://www.clontech.com/techinfo/vectors/vectorsT-Z/pTRE-d2EGFP.shtml>に記載されている)。

#### 【0716】

(プロトコル)

アレイ基板上に、テトラサイクリン依存性プロモーターと、非依存性プロモーター(配列をご教示ください)とをプリントし、同一基板上においてテトラサイクリンによる遺伝子発現調節がされるかどうかをリアルタイムで計測した。その結果を、図30に示す。図30に示されるように、依存性プロモーターでのみ遺伝子発現の変化が測定された。図31には、非依存性と依存性における発現の実際の様子を写真として示す。このように、肉眼でもはっきりわかる程度に比較可能に変化が測定可能となる。

#### 【0717】

(プロファイルデータの測定)

リアルタイムに取得した画像をもとにして、細胞あたり、面積あたりの輝度変化をグラフ化し、ノイズ除去などの一次変換の後、多変量解析、信号処理法などを適用し、プロファイルデータを提示することができる。これを現象ごと、細胞ごとに比較することで、細胞特有の応答や同一性を取得することができる。そして、このプロファイルデータをもとに、上記実施例で使ったような処理を用いて、イベントディスクリプタを作成することができる。

#### 【0718】

(実施例11: 遺伝子発現)

次に、構造遺伝子をコードする核酸分子を用いて細胞のプロファイルおよびディスクリプタを作成した。ここでは、構造遺伝子として、嗅覚レセプターI7(配列番号13、14)を使用した。プロトコルは、実施例1~6に準じた。

#### 【0719】

その結果、プロモーターと同様に、遺伝子産物の量などを測定することで、細胞のプロファイルおよびディスクリプタを作成することができることが実証された。

#### 【0720】

(実施例12: アポトーシスシグナル)



次に、細胞内にあるカスパーゼ3の活性化に着目してモニターしても、細胞のプロファイルおよびディスクリプタを作成することができることを調べた。トランスフェクトおよびアレイの調製は上述の実施例と同様に行った。

#### 【0721】

ここでは、pCaspase3-Sensor Vector (BD Biosciences Clontech, 1020 East Meadow Circle, Palo Alto, CA 94303; カタログ番号 8185-1) を用いて、アポトーシスシグナルであるカスパーゼ3をモニターした。

#### 【0722】

その結果、プロモーターと同様に、アポトーシスシグナルなどを測定することで、細胞のプロファイルを作成することができることが実証された。そして、このプロファイルデータをもとに、上記実施例で使用したような処理を用いて、イベントディスクリプタを作成することができる。

#### 【0723】

(実施例13: ストレスシグナル)

次に、細胞内にあるJNK、ERK、p38などのアポトーシスシグナルを転写因子レポーターを使用してストレスシグナルに関し細胞のプロファイルおよびディスクリプタを作成することができることを調べた。トランスフェクトおよびアレイの調製は上述の実施例と同様に行った。

#### 【0724】

ここでは、BD Bioscience Clontechから入手したpAPI-EGFP、pCRE-EGFP、pSRE-EGFPを用いて、ストレスシグナルであるJNK、ERK、p38をモニターした。

#### 【0725】

その結果上述の実施例と同様に、ストレスシグナルなどを測定することで、細胞のプロファイルを作成することができることが実証された。そして、このプロファイルデータをもとに、上記実施例で使用したような処理を用いて、イベントディスクリプタを作成することができる。

#### 【0726】

(実施例14: 分子局在化)

次に、蛍光タンパク質を目的遺伝子に融合させ、その発現プロファイルおよびディスクリプタならびに細胞内における局在化を可視化することができることを実証した。

#### 【0727】

ここでは、蛍光タンパク質として、GFP, RFP, CFP, BFPを使用し、目的遺伝子として、KIAAクローン、cDNAライブラリーなどを使用し、これらを用いて遺伝子構築物を作製した。具体的に使用したものは以下のとおりである。

#### 【0728】

KIAAcDNAクローン (KIAA=かずさDNA研究所、かずさ、千葉から入手可能)

インビトロジェンのcDNA市販ライブラリー

トランスフェクトおよびアレイの調製は上述の実施例と同様に行った。

#### 【0729】

ここでは、KIAAクローンの内のKIAA1474を用いて、発現プロファイルおよび局在化をモニターした。

#### 【0730】

その結果上述の実施例と同様に、意図的に構築した遺伝子構築物を用いて、意図した指標について、細胞のプロファイルを作成することができることが実証された。そして、このプロファイルデータをもとに、上記実施例で使用したような処理を用いて、イベントディスクリプタを作成することができる。

#### 【0731】

(実施例16: 細胞形態変化)

次に、ある遺伝子を発現させて、あるいは、ノックダウンし、あるいは、添加物質 (こ

ここでは、化学物質としてグリセロフォスフェートを使用し、サイトカインとしてデキサメタゾンを使用する)細胞形態の変化をプロファイルとして取得し、およびディスクリプタを生成することができることを実証した。細胞形態としては、細胞の多核化、伸展状態、伸展突起の伸長などを、三次元データとして取得し、解析した。

**【0732】**

ここでは、導入した核酸分子の具体的な配列は以下のとおりである。

**【0733】**

KIAAクローン (前出)

転写因子に対するRNAi (CBFA-1, AP1)。

**【0734】**

トランスフェクトおよびアレイの調製は上述の実施例と同様に行った。

**【0735】**

ここでは、上述の実施例で用いた間葉系幹細胞を用いて、骨芽細胞分化誘導した際の細胞形態をモニターした。

**【0736】**

その結果上述の実施例と同様に、意図的に構築した遺伝子構築物を用いて、意図した指標について、細胞のプロファイルを作成することができることが実証された。そして、このプロファイルデータをもとに、上記実施例で使用したような処理を用いて、イベントディスクリプタを作成することができる。

**【0737】**

(実施例17:分子間相互作用)

次に、ツーハイブリッドシステム、FRET、BRETなどの手法を用いて細胞のプロファイルを取得し、およびディスクリプタを生成することができることを実証した。

**【0738】**

ここでは、導入した核酸分子の具体的な配列は以下のとおりである。

**【0739】**

嗅覚レセプター (配列番号13~38に示す配列をもつもの) とGタンパク質 (配列番号39~44に示す配列をもつもの)

トランスフェクトおよびアレイの調製は上述の実施例と同様に行った。

**【0740】**

ここでは、嗅覚レセプターとGタンパク質の解離を臭い物質の誘導によってモニターし、これを蛍光波長の変化として用いて、細胞をモニターした。

**【0741】**

ここで使用したツーハイブリッドシステム、FRETおよびBRETは、具体的には以下のようにして行った。

**【0742】**

ツーハイブリッドシステム (Clontechから入手; <http://www.clontech.co.jp/product/catalog/007003006.shtml>)。FRETおよびBRETは、ベルトールドジャパンから入手可能な機器を用いて測定した。

**【0743】**

その結果上述の実施例と同様に、意図的に構築した遺伝子構築物を用いて、ツーハイブリッドシステム、FRET、BRETなどによっても、細胞のプロファイルを作成することができることが実証された。そして、このプロファイルデータをもとに、上記実施例で使用したような処理を用いて、イベントディスクリプタを作成することができる。

**【0744】**

(実施例18:レセプターーリガンド)

次に、レセプターとリガンドとの相互作用を指標に細胞のプロファイルを取得することができることを実証した。細胞膜、核膜などに存在するレセプタータンパク質とリガンドとの相互作用情報を取得することは、細胞内のネットワーク形成に有用である。

**【0745】**

この実施例において調製したものは以下のとおりである。

**【0746】**

(細胞接着因子)

細胞接着分子の候補として、種々の細胞外マトリクスタンパク質およびその改変体もしくはそのフラグメントを準備した。この実施例において調製したものは以下のとおりである。細胞接着因子などは、市販のものをを用いた。

- 1) プロネクチンF (三洋化成、京都、日本) ;
- 2) プロネクチンL (三洋化成) ;
- 3) プロネクチンPlus (三洋化成) ;
- 4) フィブロネクチン (配列番号2)
- 5) ゼラチン。

**【0747】**

DNAとしてトランスフェクションのためのプラスミドを調製した。プラスミドとして、pEGFP-N1およびpDsRed2-N1(ともにBD Biosciences, Clontech, CA, USA)を用いた。EGFの配列は、配列番号45-46に示される。これらのプラスミドでは、遺伝子発現はサイトメガロウイルス(CMV)の制御下にある。プラスミドDNAを、E. coli(XL1blue, Stratagene, TX, USA) 中で増幅し増幅したプラスミドDNAを複合体パートナーの一方として用いた。DNAは、DNaseもRNaseも含まない蒸留水中に溶解した。

**【0748】**

使用したトランスフェクション試薬は以下の通りである: Effectene Transfection Reagent(cat.no.301425, Qiagen, CA), TransFast™ Transfection Reagent(E2431, Promega, WI), Tfx™-20 Reagent(E2391, Promega, WI), SuperFect Transfection Reagent(301305, Qiagen, CA), PolyFect Transfection Reagent(301105, Qiagen, CA), LipofectAMINE 2000 Reagent(11668-019, Invitrogen corporation, CA), JetPEI(×4)conc. (101-30, Polyplus-transfection, France)およびExGen500(R0511, Fermentas Inc., MD)。トランスフェクション試薬は、上記DNAおよび細胞接着分子にあらかじめ加えるかあるいはDNAと複合体を先に生成してから使用した。

**【0749】**

このようにして調製した溶液を以下のトランスフェクションアレイ作製に用いた。次に固相におけるトランスフェクション効果を観察した。そのプロトコルを以下に示す。

**【0750】**

(プロトコル)

DNAの最終濃度は、 $1\mu\text{g}/\mu\text{L}$ に調整した。細胞接着分子は、 $\text{ddH}_2\text{O}$ 中で $10\mu\text{g}/\mu\text{L}$ のストックとして保存した。全ての希釈をPBS、 $\text{ddH}_2\text{O}$ またはDMEM培地を用いて行った。希釈系列として、例えば、 $0.2\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.27\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.4\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.53\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.6\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $0.8\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $1.0\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $1.07\mu\text{g}/\mu\text{L}$ 、 $1.33\mu\text{g}/\mu\text{L}$ などを調製した。

**【0751】**

トランスフェクション試薬は、それぞれの製造業者が提供する指示書に従って、使用した。

**【0752】**

プラスミドDNA: グリセロールストックから100mLのL-amp中で一晩増殖させ、Qiaprep MiniprepまたはQiagen Plasmid Purification Maxiを用いて製造業者が提供する標準プロトコルによって精製した。

**【0753】**

本実施例では、以下の5種類の細胞を利用して、効果を確認した: ヒト間葉系幹細胞(hMSCs, PT-2501, Cambrex BioScience Walkersville, Inc., MD)、ヒト胚性腎細胞(HEK 293, RCB1637, RIKEN Cell Bank, JPN)、NIH3T3-3細胞(RCB0150, RIKEN Cell Bank, JPN)、HeLa細胞(RCB0007, RIKEN Cell Bank, JPN)およびHePG2(RCB1648, RIKEN Cell Bank, JPN)。これらは、L-glutおよびpen/strepを含むDMEM/10%IFS中で培養した。

**【0754】**

(希釈およびDNAのスポット)

トランスフェクション試薬とDNAとを混合してDNA-トランスフェクション試薬複合体を形成させる。複合体形成にはある程度の時間が必要であることから、上記混合物を、アレイ作製機 (arrayer) を用いて固相支持体 (例えば、ポリ- $\alpha$ -リジンスライド) にスポットした。本実施例では、固相支持体として、ポリ- $\alpha$ -リジンスライドのほか、APSスライド、MASスライド、コーティングなしのスライドを用いた。これらは、松浪硝子 (岸和田、日本) などから入手可能である。

【0755】

複合体形成およびスポット固定のために、真空乾燥機中で一晩スライドを乾燥させた。乾燥時間の範囲は、2時間から1週間とした。

【0756】

細胞接着分子は、上記複合体形成時に使用してもよいが、本実施例では、スポットインクの直前に使用する形態も試験した。

【0757】

(混合液の調製および固相支持体への適用)

エッペンドルフチューブに、 $300\mu\text{L}$ のDNA濃縮緩衝液 (EC緩衝液) +  $16\mu\text{L}$ のエンハンサーを混合した。これをボルテックスによって混合し、5分間インキュベートした。 $50\mu\text{L}$ のトランスフェクション試薬 (Effecteneなど) を加え、そしてピペティングによって混合した。トランスフェクション試薬を適用するために、スライドのスポットのまわりにワックス環状バリアーを引いた。スポットのワックスで囲まれた領域に $366\mu\text{L}$ の混合物を加え、室温で10から20分間インキュベートした。これにより、支持体への手動による固定が達成された。

【0758】

(細胞の分配)

次に、細胞を添加するプロトコルを示す。トランスフェクトのために細胞を分配した。この分配は、通常、フード内で試薬を減圧吸引して行った。スライドを皿に置き、そしてトランスフェクションのために細胞を含む溶液を加えた。細胞の分配は、以下のとおりである。

【0759】

細胞の濃度が $25\text{mL}$ 中 $10^7$ 細胞になるように、増殖中の細胞を分配した。四角の $100\times 100\times 15\text{mm}$ のペトリ皿または半径 $100\text{mm}\times 15\text{mm}$ の円形ディッシュ中で、スライド上に細胞をプレーティングした。約40時間、トランスフェクションを進行させた。これは、約2細胞周期にあたる。免疫蛍光のためにスライドを処理した。

【0760】

(遺伝子導入の評価)

遺伝子導入の評価は、例えば、免疫蛍光、蛍光顕微鏡検査、レーザー走査、またはエマルジョンを用いた検出によって達成した。

【0761】

可視化されるべき発現されたタンパク質が蛍光タンパク質であるなら、それらを蛍光顕微鏡検査で見てそして写真を撮ることができる。大きな発現アレイに関しては、スライドをデータ保存のためにレーザーキャナーで走査し得る。あるいは、カルシウムの場合のように、特異的な蛍光で検出可能な場合は、その蛍光を検出することによってシグナルを検出することができる。発現されたタンパク質を蛍光抗体が検出し得るなら、免疫蛍光のプロトコルを引き続き行うことができる。

【0762】

(レーザー走査および蛍光強度定量)

トランスフェクション効率を定量するために、本発明者らは、DNAマイクロアレイスキャナ (GeneTAC UC4 $\times$ 4、Genomic Solutions Inc., MI) を使用した。総蛍光強度 (任意の単位) を測定した後、表面積あたりの蛍光強度を計算した。

## 【0763】

(共焦点顕微鏡による切片観察)

使用した細胞を、組織培養ディッシュに最終濃度  $1 \times 10^5$  細胞/ウェルで播種し、適切な培地を用いて(ヒト間葉系細胞の場合ヒト間葉系細胞基本培地(MSCGM, BulletKit P T-3001, Cambrex BioScience Walkersville, Inc., MD, USA)を用いた)培養した。細胞層を4%パラホルムアルデヒド溶液で固定した後、染色試薬であるSYTOおよびTexas Red-Xファロイジン(Molecular Probes Inc., OR, USA)を細胞層に添加して、核およびFアクチンを観察する。遺伝子産物によって発色するサンプルまたは染色されたサンプルを共焦点レーザー顕微鏡(LSM510, CarlZeiss Co., Ltd、ピンホールサイズ=Ch1=123  $\mu$ m、Ch2=108  $\mu$ m;画像間隔=0.4)を用いて、切片像を得る。

## 【0764】

次に、嗅覚レセプターをレセプターリガンドの相互作用の観察のための資料として、本発明のセンサに応用した実施例を示す。予備的実験を行ったところ、嗅覚レセプターでもトランスフェクションアレイを用いることが可能であることが判明した。嗅覚レセプター発現ベクター群をレセプター種毎にスポットし、アレイ状にしたカバーガラスを信号測定用チャンバーにネジなどで固定し、その上に性質がほぼ均一な細胞を培養しておいた。信号測定用チャンバーは、公知の構造(Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 96(1999): 4040-4045など)にサンプルガスを導入した。その他の工夫をしたものもまた企図される。応答測定中は培養液を一定の速度で流しておいた。培養液が培養液供給チューブの開口から測定用チャンバーに供給され、測定部天井用カバーガラス上への培養液の進入を防止する壁に達するまでの区間の上部のなるべく液面に近い位置に、サンプルガスがこの区間を流れる培養液に吹き付けられるようにサンプルガス供給チューブを固定しておいた。このサンプルガス供給チューブはテフロン(登録商標)、ピークなど親油性の匂い物質、埃の吸着しにくい材料で作られていることが好ましかった。また、サンプルガスを導入するとき以外の時間は、チューブ内の残留サンプルガスを除去し、内部をなるべく清浄に保つために、途中に3方弁あるいは無臭空気供給チューブとの接続部での無臭空気供給チューブ側に逆止弁などを設けて無臭空気ですべてのチューブのなるべく広範な長さを洗浄できるようにしておく効果が高かったが、必要というわけではなかった。サンプルガスを0.5~4秒間の適当な時間だけ外部から導入するとき以外は、外部のガス採取開口に近いサンプルガス供給チューブの途中から無臭空気を導入し、チューブ内を洗浄する一方でサンプルガスと同様に培養液に吹き付け、測定チャンバー内の残留ガスの排除を促進するようにしても実施され得た。天井用カバーガラス支持用ベースはテフロン(登録商標)など撥水製の不透明白プラスチックで作成する。培養液の流れる流路幅は、アレイの幅の2倍程度とし、その中心にアレイが配置されるようにしておく。培養液供給チューブおよびオーバーフロー培養液吸引チューブは、測定チャンバー側の開口部から数ミリの長さ分はステンレスなど親水性が高く変形しにくい材料を用いる。両者のチューブの開口部からアレイ側に向けて、培養液が流れる天井用カバーガラス支持用ベース上の部分は親水性を十分に持たせるために、コーティングをするかレンズペーパー片などを固定した。吸引のための陰圧は、培養液の吸い込みにより生じる音による振動が測定に影響を与えない程度に調整しておいた。

一般的にベクターにより導入された遺伝子が発現する2日後には応答の測定が可能であった。天井用カバーガラスは測定時にのみ必要になるため、遺伝子を発現させるまでの培養中は設置不要であり、遺伝子が発現し蛍光変化計測系に測定用チャンバーを設置する際に、培養液進入防止壁と一体化させた天井用カバーガラス、天井用カバーガラス支持用ベースを測定用チャンバーに付加しても実施し得た。また、同遺伝子を発現させるまでの培養中は、培養液供給チューブとオーバーフロー培養液吸引チューブを用いずに培養液を交換しても実施し得た。培養液は、応答計測を行わず培養のみしている期間は、数時間~1日に1回程度の頻度で培養液の10ml程度の分量が供給され交換されるようにした。匂い応答の大きさは、細胞にカルシウムイオン感受性蛍光色素fura-2などを取り込ませ

ておき、高感度ビデオカメラなど2次元撮像素子を用いることで光学的に計測することが可能であった。測定間隔は1/3秒～1秒程度で応答の立ち上がりと回復の時定数を評価できる時間分解能を持たせることが望ましいが、平均的な応答時間曲線あるいはその理論式が得られている場合は、刺激後5秒、10秒、15秒、20秒、25秒の5秒間隔の5点での計測結果から実際の変化を推定し、得られる応答開始時期、応答立ち上がり・回復の時定数の推定値を指標として信号が匂いにより引き起こされたものか細胞の自発的活動あるいは他の異常により生じているものかなどを評価することもできた。このような評価は、すべて、細胞のプロファイルとして取得することが可能であった。

#### 【0765】

本実施例では、具体的な指標として、嗅覚受容細胞(olfactory receptor neuron)において、発現している嗅覚レセプターの応答をカルシウム感受性蛍光色素の蛍光強度変化の測定により調べた。蛍光強度の減少が嗅覚レセプターの応答に対応する。刺激源として、図中に示した略号の匂い分子をその上に示した濃度で培養液に加えて、バーで示す時間だけ(4秒間あるいは2秒間)細胞に投与した。この例からも分かるように、同時に調製された細胞で同時に測定された応答では、応答の時間特性、細胞毎の異なる刺激に対する応答閾値濃度および応答振幅の相対値の共通性が高いが、異なる時期に調整された細胞では、多少の相違が見られた。これらの結果は、調整条件を同じにし、サンプルガスが均一に投与されるサイズにアレイ化したセンサによって匂い応答を計測することによって、最も測定の信頼性を高めることが可能になることを示している。

#### 【0766】

このように、本発明において、嗅覚レセプターーリガンド(嗅覚物質)を用いても、細胞のプロファイルを取得することができることがわかった。そして、このプロファイルデータをもとに、上記実施例で使用したような処理を用いて、イベントディスクリプタを作成することができる。

#### 【0767】

(実施例19:生物学的系—マイクロRNA)

次に、マイクロRNA(miRNA)をコードする核酸分子を用いて細胞のプロファイルおよびディスクリプタを作成する。ここでは、miRNAとして、miRNA-23を使用する。プロトコルは、実施例1～6に準ずる。

#### 【0768】

マイクロRNAは、18-25塩基の小さな非コード(Non-coding)RNA(タンパク質翻訳されないRNA)であり、線虫で初めて発見され動植物に広く保存されていることが判明している。線虫や植物においては、miRNAが発生・分化に関わるということが報告され、動物においても同様の機能が示唆されている。現在までに200種類以上のmiRNAが報告されている。

#### 【0769】

Nature423, 838-842(2003)には、miRNA-23の標的がHes1(幹細胞がニューロンに分化するのを抑制しているリプレッサー転写因子)遺伝子であることが報告されている。miRNA-23は、この遺伝子の翻訳終始コドン付近に存在し、不完全な相補塩基対(77%)を形成する。この不完全な相補塩基対がmiRNAの機能に重要であり、実際に合成miR-23をヒト胚性腫瘍細胞NT2細胞に導入するとHes1の発現が抑制されることがわかっている。このような活性は、siRNAなどを用いてノックダウンすることもできる。

#### 【0770】

このような系を用いて、miRNAの挙動のプロファイルを生成し、関連する遺伝子産物の量などを測定することで、細胞のプロファイルおよびディスクリプタを作成することができることが実証される。

#### 【0771】

(実施例20:生物学的系—リボザイム)

次に、リボザイムを用いて細胞のプロファイルおよびディスクリプタを作成する。ここでは、リボザイムとして、305 YAKUGAKU ZASSHI 123(5) 305-313(2003)に記載されるようなリボザイムを使用する。プロトコルは、実施例1～6に準ずる。

**【0772】**

リボザイムは、テトラヒメナ (tetrahymena) のグループI イントロン (group I intron) がRNA鎖の部位特異的切断及び結合反応を触媒していることから発見され、そのような酵素活性を有するRNAをさす。リボザイムとしては、例えば、ハンマーヘッド型リボザイム、ヘアピン型リボザイムなどが挙げられる。

**【0773】**

このような系を用いて、リボザイムの挙動のプロファイルを生成し、関連する遺伝子転写、遺伝子産物の量などを測定することで、細胞のプロファイルおよびディスクリプタを作成することができることが実証される。

**【0774】**

(実施例21：生物学的系—生物：脳波分析)

脳波(EEG)は脳電図ともいわれ、頭皮より記録できる。頭皮から時々刻々変化している電位変化(volt)が脳波である。正常な成人からは数10マイクロボルト(1マイクロボルト=1Vの1000000分の1)の変化が、1秒間に数回から数10回の電位変動が信号として記録できる。

**【0775】**

本実施例では、細胞以外の系として生物自体を用いて、本発明のディスクリプタ生成および分析法が実施できるかどうかを実証した。

**【0776】**

脳波は、一般に、覚醒状態のよい脳を一生懸命に活動している波( $\beta$ 波)、覚醒しているが、努力して脳を活動させていない波( $\alpha$ 波)、睡眠状態ですが、浅い眠りの波( $\theta$ 波と睡眠紡錘波)、および深い睡眠状態の波( $\delta$ と $\theta$ 波)などがある。

**【0777】**

脳波を、以下の4つに分類する。図47を参照して、14~25 Hz ベータ( $\beta$ )波：図中の1)に優位に見られる。8~13 Hz アルファ( $\alpha$ )波：図中の2)に優位に見られる。4~7 Hz シータ( $\theta$ )波：図中の3)に見られる。0.5~3 Hz デルタ( $\delta$ )波：図中の4)に見られる。

**【0778】**

このような波について、実施例6と同様に、多項式近似を行い、1階微分および2階微分を行う。あるいは、閾値を設定し、その閾値を超えた場合の時点イベントとして記録する。このような処理を行った上でイベントディスクリプタを作成する。ディスクリプタを解析することにより、 $\beta$ 波、 $\alpha$ 波などについて、脳の状態と関連付けることができる。逆に、このイベントディスクリプタのみを解析することにより、脳の状態を判定することも可能である。

**【0779】**

(実施例22：生物学的系—生物：心電図分析)

次に、生物学的系として、心電図を用いて本発明のディスクリプタ生成および分析法を実行した。ここで、心電図として、正常のものおよび期外収縮のものを利用した。正常な場合は、心電図と血圧の波は一定になっている。期外収縮では“予想外の収縮”が起きるため波に乱れが生じる。予想外の収縮によって起こる拍動は、平常より弱く打つため、脈がとんだように感じる。期外収縮が連続して起こると、血圧が十分に上がらず、十分な血液を全身に送り込めなくなるため、めまいなどの症状が出ることもある。脈が遅くなる時も、脈が飛ぶことがある。2つに1つ、3つに1つといったように、規則的に脈が飛ぶときは、まず期外収縮が起きる。

**【0780】**

このような場合を解析するために、心電図を正常被検体および期外収縮を起こすと見られる被検体から取得する。この心電図をそれぞれ実施例6に記載されるように多項式近似を行い、1階微分および2階微分を行う。あるいは、ある閾値を設定し、その閾値を超えた時点記録してイベントタイミングとしイベントディスクリプタを生成する。このようなディスクリプタを解析することによって、心電図のイベントシーケンスを解析するだ



けで、種々の診断を簡便に行うことができるようになる。

【0781】

(実施例 23: 経済学的系一株価)

株価変動の企業グループ関係抽出に関する例を実証する。取引日のある 5 企業の直近の株価を指標化したものから、その変化の特性を抽出するために有用な情報を取得できることを示す。

【0782】

まず、各銘柄について 30 取引日前の株価 (図 48) を 100 とし指標化し、指標化した株価データに対して平滑化操作を行う。当日を中心とする 5 日移動平均を求めた。

【0783】

【数 7】

$$y(t) = \frac{1}{5} \{x(t-2) + x(t-1) + x(t) + x(t+1) + x(t+2)\}$$

名称は伏せるが、A1-A3 は、資本関係がある企業、B1-B2 もまた相互に資本関係がある企業である。

【0784】

平滑化した株価データについて、前取引日終値と比較して当日終値が上昇したというイベントに対して文字 U を、下降していたというイベントに対して文字 D を対応させる。またその間の時間経過を、計測間隔の 1 単位ごとに “\_” (アンダーバー) を対応させる。このとき、以下のようなイベントシーケンスが得られる。

A1: UD\_\_\_\_U\_D\_\_\_\_U\_DUD\_\_\_\_  
 A2: \_\_\_\_\_U\_D\_\_\_\_U\_D\_\_\_\_  
 A3: UDUD\_\_\_\_U\_\_\_\_D\_\_\_\_  
 B1: \_\_\_\_\_U\_D\_\_\_\_U\_D\_\_\_\_  
 B2: \_D\_U\_\_\_\_D\_\_\_\_U\_D\_\_\_\_

上記のイベントシーケンスを比較すると下図に示すような関係があることを読み取ることができる。A1~A3 同士と B1~B2 同士は類似したシーケンスを示しているが、A1~A3 のグループと B1~B2 のグループとは異なる傾向を示している。実際、A1~A3 のグループと B1~B2 のグループはそれぞれ別個の企業グループに属する企業群である。このように時系列データからイベントシーケンスを取り出す手法を適用することで、その系列間の特徴を抽出したり、グループ分け (クラスタリング) することができることが実証された。

【0785】

【表 1】

A1	U	D	-	-	-	-	-	U	-	D	-	-	-	U	-	-	D	U	D	-	-	-
A2	-	-	-	-	-	-	-	U	-	-	D	-	-	-	-	-	U	-	-	-	-	-
A3	U	D	U	D	-	-	-	U	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-	-	-
B1	-	-	-	U	-	-	-	D	-	-	-	-	-	-	-	-	U	-	-	-	D	-
B2	-	D	-	-	U	-	-	-	-	-	D	-	-	-	-	-	U	-	-	-	D	-

【0786】

このような手法は、株価のみならず、種々の経済指標 (例えば、為替)、社会科学的指標などでも応用可能である。

【0787】

以上のように、本発明の好ましい実施形態を用いて本発明を例示してきたが、本発明は、この実施形態に限定して解釈されるべきものではない。本発明は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。当業者は、本発明の具体的

な好ましい実施形態の記載から、本発明の記載および技術常識に基づいて等価な範囲を実施することができることが理解される。本明細書において引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

【産業上の利用可能性】

【0788】

本発明により、種々の系をアルゴリズムなどにより効率よく、および／またはより正確に分析することが可能になった。本発明のディスクリプタおよびそれを用いた分析法は、生物学的系のみならず、経済学的系、社会科学的系などにも応用できることが実証されており、全産業において種々の分析を行うことが可能である。このような判定により、診断、予防、治療に応用することが可能となり、その応用範囲は医療のみならず、食品、化粧品、農業、環境など種々の分野に及ぶ。

【図面の簡単な説明】

【0789】

【図1】図1は、HEK293細胞を用いた場合の種々のアクチン作用物質およびコントロールとしてのゼラチンを用いた結果の一例を示す。

【図2】図2は、フィブロネクチンのフラグメントを用いた場合のトランスフェクション効率の結果の一例を示す。

【図3】図3は、フィブロネクチンのフラグメントを用いた場合のトランスフェクション効率の結果の一例を示す。

【図4】図4は、図2および図3からまとめたフィブロネクチンのフラグメントを用いた場合のトランスフェクション効率の結果の一例を示す。

【図5】図5は、種々の細胞におけるトランスフェクション効率を調べた結果の一例を示す。

【図6】図6は、種々のプレートを用いた場合のトランスフェクションの状態を示す結果の一例を示す。

【図7】図7は、フィブロネクチンの濃度を0、0.27、0.53、0.8、1.07および1.33（それぞれ $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ）として種々のプレート上でトランスフェクションを行った場合の結果を示す。

【図8】図8は、フィブロネクチンの有無での、細胞接着プロファイルを示す写真の一例を示す。

【図9】図9は、フィブロネクチンの有無での、細胞接着プロファイルを示す切片写真の一例を示す。

【図10】図10は、核の表面積の推移を示す。

【図11】図11は、トランスフェクションアレイチップとして構築した場合のトランスフェクション実験の結果の一例を示す。

【図12】図12は、アレイ上での各スポット間の夾雑の様子を示す一例である。

【図13】図13は、実施例4における本発明の固相トランスフェクションによって、空間的に分離したDNAの細胞内への取り込みを示す図である。図13Aは、固相系トランスフェクションアレイ（SPTA）作製方法を模式的に示した図である。この図は、固相トランスフェクションの方法論を示す。図13Bは、固相トランスフェクションの結果を示す。HEK293細胞株を用いてSPTAを作製した結果を示す。緑色の部分は、トランスフェクションされた付着細胞を示す。この結果から、本発明の方法によって、空間的に分離された、異なる遺伝子によってトランスフェクトされた細胞の集団を調製することが可能となった。

【図13C】図13Cは、固相系でのトランスフェクションの方法論を示す。

【図14】図14Aおよび図14Bは、液相トランスフェクションとSPTAの比較を示す結果である。図14Aは、実験に用いた5つの細胞株について、GFP強度/ $\text{mm}^2$ を測定した結果を示す。図14Aは、トランスフェクション効率を、単位面積あたりの総蛍光強度として決定する方法を示す。図14Bは、図14Aの示すデータ

に対応する、EGFPを発現する細胞の蛍光画像である。図14Bにおいて、白丸で示された領域は、プラスミドDNAを固定化した領域を示す。プラスミドDNAを固定化した領域以外の領域では、細胞が固相に固定化されたにもかかわらず、EGFPを発現する細胞は観察されなかった。白棒は、 $500\mu\text{m}$ を示す。

【図14C】図14Cは、本発明のトランスフェクション法の一例を示す。

【図14D】図14Dは、本発明のトランスフェクション法の一例を示す。

【図15】図15は、チップのコーティングによって相互夾雑が低減された結果を示す。図15は、HEK293細胞、HeLa細胞、NIT3T3細胞（「3T3」として示す）、HepG2細胞、およびhMSCを用いて、液相トランスフェクション法およびSPTAを行った結果を示す。トランスフェクション効率を、GFP強度で示す。

【図16】図16は、各スポット間の相互夾雑に関する様子を示す図である。APSまたはPLL（ポリ-L-リジン）でコーティングしたチップに対して、所定の濃度のフィブロネクチンを含む核酸混合物を固定化し、その固定化したチップを用いて細胞トランスフェクションした結果、相互夾雑は観察されなかった（上段および中断）。これに対して、チップをコーティングしなかった場合、固定化核酸の有意な相互夾雑が観察された（下段）。

【図16C】図16Cは、核酸の固定化において使用する混合物中に使用される物質の種類と、細胞接着速度との相関関係を示す。このグラフは、時間経過に伴う、接着細胞の割合の増加を示す。グラフの傾きが緩やかな場合は、グラフの傾き急な場合と比較して、より多くの時間が細胞接着に必要なことを示す。

【図16D】図16Dは、図16C中のグラフを拡大して示したものである。

【図17】図17は、本発明の方法をコンピュータにおいて実行したときの一構成例を示す。

【図18A】図18Aは、本発明の数理的解析法の一例を示す。

【図18B】図18Bは、本発明の数理的解析法の別の一例を示す。

【図19】図19は、本発明で用いたプロモーター含有プラスミド例および本発明の解析の一例を示す。

【図20】図20は、分化誘導初期における数理的解析結果の一例を示す。

【図21】図21は、未分化維持における数理的解析結果の一例を示す。

【図22】図22は、カクテルパーティープロセスの模式図を示す。

【図23】図23は、遺伝子転写スイッチレポーター（本発明において使用されるトランスフェクションプラスミド）の構築例を示す。

【図24】図24は、転写因子レポーターセットの構築例を示す。

【図25】図25は、転写因子レポーターのアッセイ例を示す。

【図26】図26は、骨分化過程における転写因子活性の時系列測定例を示す。

【図27】図27は、転写因子活性の振動現象および位相解析の例を示す。

【図28】図28は、siRNA実験のプロトコルを示す。

【図29】図29は、siRNA実験の結果を示す。上はhMSCでの結果を示し、下はHeLa細胞での結果を示す。数字は、siRNAの濃度（ $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ ）を示す。抗GFP siRNAでの結果を左に示し、右にはスクランブル siRNAでの結果を示す。

【図30】図30は、テトラサイクリン依存性プロモーターを使用したときの変化の様子を示す。

【図31】図31は、テトラサイクリン依存性プロモーターおよびテトラサイクリン非依存性プロモーターを用いたときの、発現の様子を示す図である。

【図32】システム構成例である。

【図33】図33は、細胞のリアルタイム計測装置の例である。

【図34】細胞測定装置の拡大模式図を示す。

【図35】細胞の測定のスキーム例を示す。

【図 3 6】本発明において使用するグリッドアレイの例を示す。下には、使用した遺伝子名を示す。

【図 3 7】本発明において、グリッドアレイを使用して得られた生データを示す。

【図 3 8 A】図 3 8 A は、実施例 5 において取得した生データのグラフを示す。縦軸は、蛍光強度 (Arbitrary Unit)、横軸は時間 (単位は、分 (min)) を示す。使用した遺伝子は、pEGFP-N1, pAP1-EGFP, pAP1(PMA)-EGFP, pE2F-EGFP, pGAS-EGFP, pHSE-EGFP, pMyc-EGFP, pNFkB-EGFP, pRb-EGFP, pSRE-EGFP, pp53-EGFP, pCRE-EGFP, pERE-EGFP, pGRE-EGFP, pISRE-EGFP, pNFAT-EGFP, pRARE-EGFP, pSTAT3-EGFP, pTRE-EGFP, pCREB-EGFP, pIkb-EGFP, pp53-EGFP (Signaling probe), pCaspase3-Sensor である。

【図 3 8 B】図 3 8 B は、実施例 5 において取得したデータの生データを示す。

【図 3 8 C】図 3 8 C は、実施例 5 において取得したデータの多項式近似の後の計算結果を示す。

【図 3 8 D】図 3 8 D は、実施例 5 において取得したデータの 1 階微分および 2 階微分後のデータを示す。

【図 3 9-1】図 3 9-1 ~ 図 3 9-55 は、実施例 5 において取得した生データを各々の遺伝子ごとに示す。図 3 9-1 は、EGFP-N1 の時系列データを示す。

【図 3 9-2】図 3 9-2 は、AP1 の時系列データを示す。

【図 3 9-3】図 3 9-3 は、AP1(PMA) の時系列データを示す。

【図 3 9-4】図 3 9-4 は、CRE の時系列データを示す。

【図 3 9-5】図 3 9-5 は、E2F の時系列データを示す。

【図 3 9-6】図 3 9-6 は、none の時系列データを示す。

【図 3 9-7】図 3 9-7 は、EGFP-N1 の時系列データを示す。

【図 3 9-8】図 3 9-8 は、AP1 の時系列データを示す。

【図 3 9-9】図 3 9-9 は、AP1(PMA) の時系列データを示す。

【図 3 9-10】図 3 9-10 は、CRE の時系列データを示す。

【図 3 9-11】図 3 9-11 は、E2F の時系列データを示す。

【図 3 9-12】図 3 9-12 は、ERE の時系列データを示す。

【図 3 9-13】図 3 9-13 は、GAS の時系列データを示す。

【図 3 9-14】図 3 9-14 は、GRE の時系列データを示す。

【図 3 9-15】図 3 9-15 は、HSE の時系列データを示す。

【図 3 9-16】図 3 9-16 は、ISRE の時系列データを示す。

【図 3 9-17】図 3 9-17 は、none の時系列データを示す。

【図 3 9-18】図 3 9-18 は、ERE の時系列データを示す。

【図 3 9-19】図 3 9-19 は、GAS の時系列データを示す。

【図 3 9-20】図 3 9-20 は、GRE の時系列データを示す。

【図 3 9-21】図 3 9-21 は、HSE の時系列データを示す。

【図 3 9-22】図 3 9-22 は、ISRE の時系列データを示す。

【図 3 9-23】図 3 9-23 は、Myc の時系列データを示す。

【図 3 9-24】図 3 9-24 は、NFAT の時系列データを示す。

【図 3 9-25】図 3 9-25 は、NFkB の時系列データを示す。

【図 3 9-26】図 3 9-26 は、RARE の時系列データを示す。

【図 3 9-27】図 3 9-27 は、Rb の時系列データを示す。

【図 3 9-28】図 3 9-28 は、none の時系列データを示す。

【図 3 9-29】図 3 9-29 は、Myc の時系列データを示す。

【図 3 9-30】図 3 9-30 は、NFAT の時系列データを示す。

【図 3 9-31】図 3 9-31 は、NFkB の時系列データを示す。

【図 3 9-32】図 3 9-32 は、RARE の時系列データを示す。

【図 3 9-33】図 3 9-33 は、Rb の時系列データを示す。

【図 3 9-34】図 3 9-34 は、STAT3 の時系列データを示す。

- 【図39-35】図39-35は、SREの時系列データを示す。  
【図39-36】図39-36は、TREの時系列データを示す。  
【図39-37】図39-37は、p53の時系列データを示す。  
【図39-38】図39-38は、Caspase3の時系列データを示す。  
【図39-39】図39-39は、noneの時系列データを示す。  
【図39-40】図39-40は、STAT3の時系列データを示す。  
【図39-41】図39-41は、SREの時系列データを示す。  
【図39-42】図39-42は、TREの時系列データを示す。  
【図39-43】図39-43は、p53の時系列データを示す。  
【図39-44】図39-44は、Caspase3の時系列データを示す。  
【図39-45】図39-45は、CREB-EGFPの時系列データを示す。  
【図39-46】図39-46は、Ikb-EGFPの時系列データを示す。  
【図39-47】図39-47は、pp53-EGFPの時系列データを示す。  
【図39-48】図39-48は、noneの時系列データを示す。  
【図39-49】図39-49は、noneの時系列データを示す。  
【図39-50】図39-50は、noneの時系列データを示す。  
【図39-51】図39-51は、CREB-EGFPの時系列データを示す。  
【図39-52】図39-52は、Ikb-EGFPの時系列データを示す。  
【図39-53】図39-53は、pp53-EGFPの時系列データを示す。  
【図39-54】図39-54は、noneの時系列データを示す。  
【図39-55】図39-55は、noneの時系列データを示す。  
【図40】図40は、pMyc-TA-Lucの構造を示す。  
【図41】図41は、同種遺伝子(Myc遺伝子8種)間のデータを抽出した例を示す。  
【図42】図42は、同種遺伝子(Myc遺伝子8種)間の多項式近似し平滑化した後のデータ例を示す。  
【図43】図43は、図42に示したデータの1階微分後の結果を示す。  
【図44】図44は、図42に示したデータの2階微分後の結果を示す。  
【図45】図45は、異種遺伝子間のデータを抽出した結果を示す。  
【図46】図46は、pE2F-Luc, pRb-TA-Lucの構造を示す。  
【図47】図47は、脳波例を示す。  
【図48】図48は、株価の変動グラフ例を示す。

【配列表フリーテキスト】

【0790】

(配列の説明)

- 配列番号1: フィブロネクチンの核酸配列(ヒト)  
配列番号2: フィブロネクチンのアミノ酸配列(ヒト)  
配列番号3: ビトロネクチンの核酸配列(マウス)  
配列番号4: ビトロネクチンのアミノ酸配列(マウス)  
配列番号5: ラミニンの核酸配列(マウス $\alpha$ 鎖)  
配列番号6: ラミニンのアミノ酸配列(マウス $\alpha$ 鎖)  
配列番号7: ラミニンの核酸配列(マウス $\beta$ 鎖)  
配列番号8: ラミニンのアミノ酸配列(マウス $\beta$ 鎖)  
配列番号9: ラミニンの核酸配列(マウス $\gamma$ 鎖)  
配列番号10: ラミニンのアミノ酸配列(マウス $\gamma$ 鎖)  
配列番号11: フィブロネクチンのアミノ酸配列(ウシ)  
配列番号12: 実施例で使用したsiRNA  
配列番号13: マウスの嗅覚レセプターI7(haptanal-sensitive)の核酸(Genbank登録番号(Accession Number)AF106007)

- 配列番号14: 配列番号13に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号15: マウスの嗅覚レセプターS1 (mc9/bc9-equi-sensitive) の核酸 (Genbank登録番号AF121972)
- 配列番号16: 配列番号15に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号17: マウスの嗅覚レセプターS50 (cc9-sensitive) の核酸 (Genbank登録番号AF121980)
- 配列番号18: 配列番号17に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号19: マウスの嗅覚レセプターS19 (mc9/mh9/bc9-equi-sensitive) の核酸 (Genbank登録番号AF121976)
- 配列番号20: 配列番号19に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号21: マウスのOR23 (lyral-sensitive) (Genbank登録番号X92969のコード領域のみ) の核酸
- 配列番号22: 配列番号21に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号23: マウスの嗅覚レセプターについてのmOR-EV (vanillin-sensitive) の核酸 (Genbank登録番号AB061229)
- 配列番号24: 配列番号23に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号25: マウスのor37aの核酸 (Genbank登録番号AJ133424)
- )
- 配列番号26: 配列番号25に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号27: マウスの嗅覚レセプターC6の核酸 (Genbank登録番号AF102523)
- 配列番号28: 配列番号27に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号29: マウスの嗅覚レセプターF5の核酸 (Genbank登録番号AF102531)
- 配列番号30: 配列番号29に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号31: マウスの嗅覚レセプターS6の核酸 (Genbank登録番号AF121974)
- 配列番号32: 配列番号31に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号33: マウスの嗅覚レセプターS18の核酸 (Genbank登録番号AF121975)
- 配列番号34: 配列番号33に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号35: マウスの嗅覚レセプターS25の核酸 (Genbank登録番号AF121977)
- 配列番号36: 配列番号35に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号37: マウスの嗅覚レセプターS46の核酸 (Genbank登録番号AF121979)
- 配列番号38: 配列番号37に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号39: マウスのGタンパク質 $\alpha$ サブユニットの核酸 (Genbank登録番号M36778)
- 配列番号40: 配列番号39に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号41: マウスのGタンパク質 $\beta$ サブユニットの核酸 (Genbank登録番号M87286)
- 配列番号42: 配列番号41に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号43: マウスのGタンパク質 $\gamma$ サブユニットの核酸 (Genbank登録番号U37527)
- 配列番号44: 配列番号43に記載の核酸にコードされるタンパク質
- 配列番号45: マウスの上皮増殖因子 (EGF) レセプターの核酸 (Genbank登録番号BC023729)
- 配列番号46: 配列番号45に記載の核酸にコードされるタンパク質

## 【配列表】

## SEQUENCE LISTING

&lt;110&gt; National Institute of Advanced Industrial Science and Technology

&lt;120&gt; Event Sequencer

&lt;130&gt; J1-03624507

&lt;160&gt; 46

&lt;170&gt; PatentIn version 3.1

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 1929

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Homo sapiens

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (1)..(1929)

&lt;223&gt; fibronectin 1

&lt;400&gt; 1

atg	ctt	agg	ggt	ccg	ggg	ccc	ggg	ctg	ctg	ctg	ctg	gcc	gtc	cag	tgc	48
Met	Leu	Arg	Gly	Pro	Gly	Pro	Gly	Leu	Leu	Leu	Leu	Ala	Val	Gln	Cys	
1				5				10						15		

ctg	ggg	aca	gcg	gtg	ccc	tcc	acg	gga	gcc	tcg	aag	agc	aag	agg	cag	96
Leu	Gly	Thr	Ala	Val	Pro	Ser	Thr	Gly	Ala	Ser	Lys	Ser	Lys	Arg	Gln	
		20						25					30			

gct	cag	caa	atg	gtt	cag	ccc	cag	tcc	ccg	gtg	gct	gtc	agt	caa	agc	144
Ala	Gln	Gln	Met	Val	Gln	Pro	Gln	Ser	Pro	Val	Ala	Val	Ser	Gln	Ser	
		35					40					45				

aag	ccc	ggt	tgt	tat	gac	aat	gga	aaa	cac	tat	cag	ata	aat	caa	cag	192
Lys	Pro	Gly	Cys	Tyr	Asp	Asn	Gly	Lys	His	Tyr	Gln	Ile	Asn	Gln	Gln	
	50					55					60					

tgg	gag	cgg	acc	tac	cta	ggc	aat	gcg	ttg	gtt	tgt	act	tgt	tat	gga	240
Trp	Glu	Arg	Thr	Tyr	Leu	Gly	Asn	Ala	Leu	Val	Cys	Thr	Cys	Tyr	Gly	
65					70					75					80	

gga	agc	cga	ggt	ttt	aac	tgc	gag	agt	aaa	cct	gaa	gct	gaa	gag	act	288
Gly	Ser	Arg	Gly	Phe	Asn	Cys	Glu	Ser	Lys	Pro	Glu	Ala	Glu	Glu	Thr	
				85					90					95		

tgc	ttt	gac	aag	tac	act	ggg	aac	act	tac	cga	gtg	ggt	gac	act	tat	336
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----



出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 3 6 6 0

tat ggc cac tgt gtc aca gac agt ggt gtg gtc tac tct gtg ggg atg Tyr Gly His Cys Val Thr Asp Ser Gly Val Val Tyr Ser Val Gly Met 305 310 315 320	960
cag tgg ctg aag aca caa gga aat aag caa atg ctt tgc acg tgc ctg Gln Trp Leu Lys Thr Gln Gly Asn Lys Gln Met Leu Cys Thr Cys Leu 325 330 335	1008
ggc aac gga gtc agc tgc caa gag aca gct gta acc cag act tac ggt Gly Asn Gly Val Ser Cys Gln Glu Thr Ala Val Thr Gln Thr Tyr Gly 340 345 350	1056
ggc aac tca aat gga gag cca tgt gtc tta cca ttc acc tac aat ggc Gly Asn Ser Asn Gly Glu Pro Cys Val Leu Pro Phe Thr Tyr Asn Gly 355 360 365	1104
agg acg gac agc aca act tcg aat tat gag cag gac cag aaa tac tct Arg Thr Asp Ser Thr Thr Ser Asn Tyr Glu Gln Asp Gln Lys Tyr Ser 370 375 380	1152
ttc tgc aca gac cac act gtt ttg gtt cag act cga gga gga aat tcc Phe Cys Thr Asp His Thr Val Leu Val Gln Thr Arg Gly Gly Asn Ser 385 390 395 400	1200
aat ggt gcc ttg tgc cac ttc ccc ttc cta tac aac aac cac aat tac Asn Gly Ala Leu Cys His Phe Pro Phe Leu Tyr Asn Asn His Asn Tyr 405 410 415	1248
act gat tgc act tct gag ggc aga aga gac aac atg aag tgg tgt ggg Thr Asp Cys Thr Ser Glu Gly Arg Arg Asp Asn Met Lys Trp Cys Gly 420 425 430	1296
acc aca cag aac tat gat gcc gac cag aag ttt ggg ttc tgc ccc atg Thr Thr Gln Asn Tyr Asp Ala Asp Gln Lys Phe Gly Phe Cys Pro Met 435 440 445	1344
gct gcc cac gag gaa atc tgc aca acc aat gaa ggg gtc atg tac cgc Ala Ala His Glu Glu Ile Cys Thr Thr Asn Glu Gly Val Met Tyr Arg 450 455 460	1392
att gga gat cag tgg gat aag cag cat gac atg ggt cac atg atg agg Ile Gly Asp Gln Trp Asp Lys Gln His Asp Met Gly His Met Met Arg 465 470 475 480	1440
tgc acg tgt gtt ggg aat ggt cgt ggg gaa tgg aca tgc att gcc tac Cys Thr Cys Val Gly Asn Gly Arg Gly Glu Trp Thr Cys Ile Ala Tyr 485 490 495	1488
tcg cag ctt cga gat cag tgc att gtt gat gac atc act tac aat gtg	1536

Ser Gln Leu Arg Asp Gln Cys Ile Val Asp Asp Ile Thr Tyr Asn Val  
 500 505 510  
 aac gac aca ttc cac aag cgt cat gaa gag ggg cac atg ctg aac tgt 1584  
 Asn Asp Thr Phe His Lys Arg His Glu Glu Gly His Met Leu Asn Cys  
 515 520 525  
 aca tgc ttc ggt cag ggt cgg ggc agg tgg aag tgt gat ccc gtc gac 1632  
 Thr Cys Phe Gly Gln Gly Arg Gly Arg Trp Lys Cys Asp Pro Val Asp  
 530 535 540  
 caa tgc cag gat tca gag act ggg acg ttt tat caa att gga gat tca 1680  
 Gln Cys Gln Asp Ser Glu Thr Gly Thr Phe Tyr Gln Ile Gly Asp Ser  
 545 550 555 560  
 tgg gag aag tat gtg cat ggt gtc aga tac cag tgc tac tgc tat ggc 1728  
 Trp Glu Lys Tyr Val His Gly Val Arg Tyr Gln Cys Tyr Cys Tyr Gly  
 565 570 575  
 cgt ggc att ggg gag tgg cat tgc caa cct tta cag acc tat cca agc 1776  
 Arg Gly Ile Gly Glu Trp His Cys Gln Pro Leu Gln Thr Tyr Pro Ser  
 580 585 590  
 tca agt ggt cct gtc gaa gta ttt atc act gag act ccg agt cag ccc 1824  
 Ser Ser Gly Pro Val Glu Val Phe Ile Thr Glu Thr Pro Ser Gln Pro  
 595 600 605  
 aac tcc cac ccc atc cag tgg aat gca cca cag cca tct cac att tcc 1872  
 Asn Ser His Pro Ile Gln Trp Asn Ala Pro Gln Pro Ser His Ile Ser  
 610 615 620  
 aag tac att ctc agg tgg aga cct gtg agt atc cca ccc aga aac ctt 1920  
 Lys Tyr Ile Leu Arg Trp Arg Pro Val Ser Ile Pro Pro Arg Asn Leu  
 625 630 635 640  
 gga tac tga 1929  
 Gly Tyr

<210> 2  
 <211> 642  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2

Met Leu Arg Gly Pro Gly Pro Gly Leu Leu Leu Leu Ala Val Gln Cys  
 1 5 10 15

Leu Gly Thr Ala Val Pro Ser Thr Gly Ala Ser Lys Ser Lys Arg Gln  
 20 25 30

Ala Gln Gln Met Val Gln Pro Gln Ser Pro Val Ala Val Ser Gln Ser  
 35 40 45

Lys Pro Gly Cys Tyr Asp Asn Gly Lys His Tyr Gln Ile Asn Gln Gln  
 50 55 60

Trp Glu Arg Thr Tyr Leu Gly Asn Ala Leu Val Cys Thr Cys Tyr Gly  
 65 70 75 80

Gly Ser Arg Gly Phe Asn Cys Glu Ser Lys Pro Glu Ala Glu Glu Thr  
 85 90 95

Cys Phe Asp Lys Tyr Thr Gly Asn Thr Tyr Arg Val Gly Asp Thr Tyr  
 100 105 110

Glu Arg Pro Lys Asp Ser Met Ile Trp Asp Cys Thr Cys Ile Gly Ala  
 115 120 125

Gly Arg Gly Arg Ile Ser Cys Thr Ile Ala Asn Arg Cys His Glu Gly  
 130 135 140

Gly Gln Ser Tyr Lys Ile Gly Asp Thr Trp Arg Arg Pro His Glu Thr  
 145 150 155 160

Gly Gly Tyr Met Leu Glu Cys Val Cys Leu Gly Asn Gly Lys Gly Glu  
 165 170 175

Trp Thr Cys Lys Pro Ile Ala Glu Lys Cys Phe Asp His Ala Ala Gly  
 180 185 190

Thr Ser Tyr Val Val Gly Glu Thr Trp Glu Lys Pro Tyr Gln Gly Trp  
 195 200 205

Met Met Val Asp Cys Thr Cys Leu Gly Glu Gly Ser Gly Arg Ile Thr  
 210 215 220

Cys Thr Ser Arg Asn Arg Cys Asn Asp Gln Asp Thr Arg Thr Ser Tyr  
 225 230 235 240

Arg Ile Gly Asp Thr Trp Ser Lys Lys Asp Asn Arg Gly Asn Leu Leu  
 245 250 255

Gln Cys Ile Cys Thr Gly Asn Gly Arg Gly Glu Trp Lys Cys Glu Arg  
 260 265 270

His Thr Ser Val Gln Thr Thr Ser Ser Gly Ser Gly Pro Phe Thr Asp  
 275 280 285

Val Arg Ala Ala Val Tyr Gln Pro Gln Pro His Pro Gln Pro Pro Pro  
 290 295 300

Tyr Gly His Cys Val Thr Asp Ser Gly Val Val Tyr Ser Val Gly Met  
 305 310 315 320

Gln Trp Leu Lys Thr Gln Gly Asn Lys Gln Met Leu Cys Thr Cys Leu  
 325 330 335

Gly Asn Gly Val Ser Cys Gln Glu Thr Ala Val Thr Gln Thr Tyr Gly  
 340 345 350

Gly Asn Ser Asn Gly Glu Pro Cys Val Leu Pro Phe Thr Tyr Asn Gly  
 355 360 365

Arg Thr Asp Ser Thr Thr Ser Asn Tyr Glu Gln Asp Gln Lys Tyr Ser  
 370 375 380

Phe Cys Thr Asp His Thr Val Leu Val Gln Thr Arg Gly Gly Asn Ser  
 385 390 395 400

Asn Gly Ala Leu Cys His Phe Pro Phe Leu Tyr Asn Asn His Asn Tyr  
 405 410 415

Thr Asp Cys Thr Ser Glu Gly Arg Arg Asp Asn Met Lys Trp Cys Gly  
420 425 430

Thr Thr Gln Asn Tyr Asp Ala Asp Gln Lys Phe Gly Phe Cys Pro Met  
435 440 445

Ala Ala His Glu Glu Ile Cys Thr Thr Asn Glu Gly Val Met Tyr Arg  
450 455 460

Ile Gly Asp Gln Trp Asp Lys Gln His Asp Met Gly His Met Met Arg  
465 470 475 480

Cys Thr Cys Val Gly Asn Gly Arg Gly Glu Trp Thr Cys Ile Ala Tyr  
485 490 495

Ser Gln Leu Arg Asp Gln Cys Ile Val Asp Asp Ile Thr Tyr Asn Val  
500 505 510

Asn Asp Thr Phe His Lys Arg His Glu Glu Gly His Met Leu Asn Cys  
515 520 525

Thr Cys Phe Gly Gln Gly Arg Gly Arg Trp Lys Cys Asp Pro Val Asp  
530 535 540

Gln Cys Gln Asp Ser Glu Thr Gly Thr Phe Tyr Gln Ile Gly Asp Ser  
545 550 555 560

Trp Glu Lys Tyr Val His Gly Val Arg Tyr Gln Cys Tyr Cys Tyr Gly  
565 570 575

Arg Gly Ile Gly Glu Trp His Cys Gln Pro Leu Gln Thr Tyr Pro Ser  
580 585 590

Ser Ser Gly Pro Val Glu Val Phe Ile Thr Glu Thr Pro Ser Gln Pro  
595 600 605

Asn Ser His Pro Ile Gln Trp Asn Ala Pro Gln Pro Ser His Ile Ser  
 610 615 620

Lys Tyr Ile Leu Arg Trp Arg Pro Val Ser Ile Pro Pro Arg Asn Leu  
 625 630 635 640

Gly Tyr

<210> 3  
 <211> 1437  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1437)  
 <223> vitronectin

<400> 3  
 atg gca ccc ctg agg ccc ttt ttc ata cta gcc ctg gtg gca tgg gtt 48  
 Met Ala Pro Leu Arg Pro Phe Phe Ile Leu Ala Leu Val Ala Trp Val  
 1 5 10 15  
 tct ctg gct gac caa gag tca tgc aag ggc cgc tgc act cag ggt ttc 96  
 Ser Leu Ala Asp Gln Glu Ser Cys Lys Gly Arg Cys Thr Gln Gly Phe  
 20 25 30  
 atg gcc agc aag aag tgt cag tgt gac gag ctt tgc act tac tat cag 144  
 Met Ala Ser Lys Lys Cys Gln Cys Asp Glu Leu Cys Thr Tyr Tyr Gln  
 35 40 45  
 agc tgc tgt gcc gac tac atg gag cag tgc aag ccc caa gta acg cgg 192  
 Ser Cys Cys Ala Asp Tyr Met Glu Gln Cys Lys Pro Gln Val Thr Arg  
 50 55 60  
 ggg gac gtg ttc act atg cca gag gat gat tat tgg agc tat gac tac 240  
 Gly Asp Val Phe Thr Met Pro Glu Asp Asp Tyr Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 65 70 75 80  
 gtg gag gag ccc aag aac aat acc aac acc ggt gtg caa ccc gag aac 288  
 Val Glu Glu Pro Lys Asn Asn Thr Asn Thr Gly Val Gln Pro Glu Asn  
 85 90 95  
 acc tct cca ccc ggt gac cta aat cct cgg acg gac ggc act cta aag 336  
 Thr Ser Pro Pro Gly Asp Leu Asn Pro Arg Thr Asp Gly Thr Leu Lys



100	105	110	
ccg aca gcc ttc cta gat cct gag gaa cag cca agc acc cca gcg cct Pro Thr Ala Phe Leu Asp Pro Glu Glu Gln Pro Ser Thr Pro Ala Pro 115 120 125			384
aaa gtg gag caa cag gag gag atc cta agg ccc gac acc act gat caa Lys Val Glu Gln Gln Glu Glu Ile Leu Arg Pro Asp Thr Thr Asp Gln 130 135 140			432
ggg acc cct gag ttt cca gag gaa gaa ctg tgc agt gga aag ccc ttt Gly Thr Pro Glu Phe Pro Glu Glu Glu Leu Cys Ser Gly Lys Pro Phe 145 150 155 160			480
gac gcc ttc acg gat ctc aag aat ggg tcc ctc ttt gcc ttc cga ggg Asp Ala Phe Thr Asp Leu Lys Asn Gly Ser Leu Phe Ala Phe Arg Gly 165 170 175			528
cag tac cgc tgt gag cta gat gag acg gca gtg agg cct ggg tac ccc Gln Tyr Arg Cys Glu Leu Asp Glu Thr Ala Val Arg Pro Gly Tyr Pro 180 185 190			576
aaa ctt atc caa gat gtc tgg ggc att gag ggc ccc atc gat gct gcc Lys Leu Ile Gln Asp Val Trp Gly Ile Glu Gly Pro Ile Asp Ala Ala 195 200 205			624
ttc act cgc atc aac tgt cag ggg aag acc tac ttg ttc aag ggt agt Phe Thr Arg Ile Asn Cys Gln Gly Lys Thr Tyr Leu Phe Lys Gly Ser 210 215 220			672
cag tac tgg cgc ttt gag gat ggg gtc ctg gac cct ggt tat ccc cga Gln Tyr Trp Arg Phe Glu Asp Gly Val Leu Asp Pro Gly Tyr Pro Arg 225 230 235 240			720
aac atc tcc gaa ggc ttc agt ggc ata cca gac aat gtt gat gca gcg Asn Ile Ser Glu Gly Phe Ser Gly Ile Pro Asp Asn Val Asp Ala Ala 245 250 255			768
ttc gcc ctt cct gcc cac cgt tac agt ggc cgg gaa agg gtc tac ttc Phe Ala Leu Pro Ala His Arg Tyr Ser Gly Arg Glu Arg Val Tyr Phe 260 265 270			816
ttc aag ggg aag cag tac tgg gag cac gaa ttt cag cag caa ccc agc Phe Lys Gly Lys Gln Tyr Trp Glu His Glu Phe Gln Gln Gln Pro Ser 275 280 285			864
cag gag gag tgc gaa ggc agc tct ctg tca gcc gtg ttt gag cac ttt Gln Glu Glu Cys Glu Gly Ser Ser Leu Ser Ala Val Phe Glu His Phe 290 295 300			912

gcc ttg ctt cag cgg gac agc tgg gag aac att ttc gaa ctc ctc ttc 960  
 Ala Leu Leu Gln Arg Asp Ser Trp Glu Asn Ile Phe Glu Leu Leu Phe  
 305 310 315 320  
 tgg ggc aga tcc tct gat gga gcc aga gaa ccc caa ttc atc agc cgg 1008  
 Trp Gly Arg Ser Ser Asp Gly Ala Arg Glu Pro Gln Phe Ile Ser Arg  
 325 330 335  
 aac tgg cat ggt gtg cca ggg aaa gtg gac gct gct atg gcc ggc cgc 1056  
 Asn Trp His Gly Val Pro Gly Lys Val Asp Ala Ala Met Ala Gly Arg  
 340 345 350  
 atc tac gtc act ggc tcc tta tcc cac tct gcc caa gcc aaa aaa cag 1104  
 Ile Tyr Val Thr Gly Ser Leu Ser His Ser Ala Gln Ala Lys Lys Gln  
 355 360 365  
 ccg tct aag cgt aga agc cga aag cgc tat cgt tca cgc cga ggg cgt 1152  
 Pro Ser Lys Arg Arg Ser Arg Lys Arg Tyr Arg Ser Arg Arg Gly Arg  
 370 375 380  
 ggc cac aga cgc agc cag agc tcg aac tcc cgt cgt tca tca cgt tca 1200  
 Gly His Arg Arg Ser Gln Ser Ser Asn Ser Arg Arg Ser Ser Arg Ser  
 385 390 395 400  
 atc tgg ttc tct ttg ttc tcc agc gag gag agt ggg cta gga acc tac 1248  
 Ile Trp Phe Ser Leu Phe Ser Ser Glu Glu Ser Gly Leu Gly Thr Tyr  
 405 410 415  
 aac aac tat gat tat gat atg gac tgg ctt gta cct gcc acc tgc gag 1296  
 Asn Asn Tyr Asp Tyr Asp Met Asp Trp Leu Val Pro Ala Thr Cys Glu  
 420 425 430  
 ccc att cag agc gtc tat ttc ttc tct gga gac aaa tac tac cga gtc 1344  
 Pro Ile Gln Ser Val Tyr Phe Phe Ser Gly Asp Lys Tyr Tyr Arg Val  
 435 440 445  
 aac ctt aga acc cgg cga gtg gac tct gtg aat cct ccc tac cca cgc 1392  
 Asn Leu Arg Thr Arg Arg Val Asp Ser Val Asn Pro Pro Tyr Pro Arg  
 450 455 460  
 tcc att gct cag tat tgg ctg ggc tgc ccg acc tct gag aag tag 1437  
 Ser Ile Ala Gln Tyr Trp Leu Gly Cys Pro Thr Ser Glu Lys  
 465 470 475

&lt;210&gt; 4

&lt;211&gt; 478

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 4

Met Ala Pro Leu Arg Pro Phe Phe Ile Leu Ala Leu Val Ala Trp Val  
 1 5 10 15

Ser Leu Ala Asp Gln Glu Ser Cys Lys Gly Arg Cys Thr Gln Gly Phe  
 20 25 30

Met Ala Ser Lys Lys Cys Gln Cys Asp Glu Leu Cys Thr Tyr Tyr Gln  
 35 40 45

Ser Cys Cys Ala Asp Tyr Met Glu Gln Cys Lys Pro Gln Val Thr Arg  
 50 55 60

Gly Asp Val Phe Thr Met Pro Glu Asp Asp Tyr Trp Ser Tyr Asp Tyr  
 65 70 75 80

Val Glu Glu Pro Lys Asn Asn Thr Asn Thr Gly Val Gln Pro Glu Asn  
 85 90 95

Thr Ser Pro Pro Gly Asp Leu Asn Pro Arg Thr Asp Gly Thr Leu Lys  
 100 105 110

Pro Thr Ala Phe Leu Asp Pro Glu Glu Gln Pro Ser Thr Pro Ala Pro  
 115 120 125

Lys Val Glu Gln Gln Glu Glu Ile Leu Arg Pro Asp Thr Thr Asp Gln  
 130 135 140

Gly Thr Pro Glu Phe Pro Glu Glu Glu Leu Cys Ser Gly Lys Pro Phe  
 145 150 155 160

Asp Ala Phe Thr Asp Leu Lys Asn Gly Ser Leu Phe Ala Phe Arg Gly  
 165 170 175

Gln Tyr Arg Cys Glu Leu Asp Glu Thr Ala Val Arg Pro Gly Tyr Pro  
 180 185 190

Lys Leu Ile Gln Asp Val Trp Gly Ile Glu Gly Pro Ile Asp Ala Ala  
 195 200 205

Phe Thr Arg Ile Asn Cys Gln Gly Lys Thr Tyr Leu Phe Lys Gly Ser  
 210 215 220

Gln Tyr Trp Arg Phe Glu Asp Gly Val Leu Asp Pro Gly Tyr Pro Arg  
 225 230 235 240

Asn Ile Ser Glu Gly Phe Ser Gly Ile Pro Asp Asn Val Asp Ala Ala  
 245 250 255

Phe Ala Leu Pro Ala His Arg Tyr Ser Gly Arg Glu Arg Val Tyr Phe  
 260 265 270

Phe Lys Gly Lys Gln Tyr Trp Glu His Glu Phe Gln Gln Gln Pro Ser  
 275 280 285

Gln Glu Glu Cys Glu Gly Ser Ser Leu Ser Ala Val Phe Glu His Phe  
 290 295 300

Ala Leu Leu Gln Arg Asp Ser Trp Glu Asn Ile Phe Glu Leu Leu Phe  
 305 310 315 320

Trp Gly Arg Ser Ser Asp Gly Ala Arg Glu Pro Gln Phe Ile Ser Arg  
 325 330 335

Asn Trp His Gly Val Pro Gly Lys Val Asp Ala Ala Met Ala Gly Arg  
 340 345 350

Ile Tyr Val Thr Gly Ser Leu Ser His Ser Ala Gln Ala Lys Lys Gln  
 355 360 365

Pro Ser Lys Arg Arg Ser Arg Lys Arg Tyr Arg Ser Arg Arg Gly Arg  
 370 375 380

Gly His Arg Arg Ser Gln Ser Ser Asn Ser Arg Arg Ser Ser Arg Ser

Ile Trp Phe Ser Leu Phe Ser Ser Glu Glu Ser Gly Leu Gly Thr Tyr  
405 410 415

Asn Asn Tyr Asp Tyr Asp Met Asp Trp Leu Val Pro Ala Thr Cys Glu  
420 425 430

Pro Ile Gln Ser Val Tyr Phe Phe Ser Gly Asp Lys Tyr Tyr Arg Val  
435 440 445

Asn Leu Arg Thr Arg Arg Val Asp Ser Val Asn Pro Pro Tyr Pro Arg  
450 455 460

Ser Ile Ala Gln Tyr Trp Leu Gly Cys Pro Thr Ser Glu Lys  
465 470 475

<210> 5

<211> 9511

<212> DNA

<213> Mus musculus

 $\langle 220 \rangle$ 

<221> CDS

<222> (121)..(9372)

<223> laminin-2 alpha chain

<400> 5  
ggcacgagct gcaactccgt gggctccggg aggagtggat ctgctccggc caggatgcct 60

gcggccaccg ccgggatcct cttgctcctg ctcttgggga cgctcgaagg ctcccagact 120

cag cgg cga cag tcc caa gcg cat caa cag aga ggt tta ttt cct gct 168  
Gln Arg Arg Gln Ser Gln Ala His Gln Gln Arg Gly Leu Phe Pro Ala  
1 5 10 15

gtc ctg aat ctt gct tcg aat gca ctc atc aca acc aat gct aca tgt 216  
Val Leu Asn Leu Ala Ser Asn Ala Leu Ile Thr Thr Asn Ala Thr Cys  
20 25 30

ggg gaa aaa gga ccc gag atg tac tgc aag ttg gtg gaa cat gtc ccc 264  
Gly Glu Lys Gly Pro Glu Met Tyr Cys Lys Leu Val Glu His Val Pro

35	40	45	
ggg cag cct gtg agg aac cct cag tgc cga atc tgc aat cag aac agc Gly Gln Pro Val Arg Asn Pro Gln Cys Arg Ile Cys Asn Gln Asn Ser 50 55 60	312		
agc aat cca tac cag agg cac ccg att acg aat gct att gat ggc aag Ser Asn Pro Tyr Gln Arg His Pro Ile Thr Asn Ala Ile Asp Gly Lys 65 70 75 80	360		
aac aca tgg tgg cag agt ccc agt atc aag aat gga gtg gaa tac cat Asn Thr Trp Trp Gln Ser Pro Ser Ile Lys Asn Gly Val Glu Tyr His 85 90 95	408		
tat gtg aca att act ctg gat tta cag cag gtg ttc cag att gcc tac Tyr Val Thr Ile Thr Leu Asp Leu Gln Gln Val Phe Gln Ile Ala Tyr 100 105 110	456		
gta att gtg aag gca gcc aat tcc cct cgg cct gga aac tgg att ttg Val Ile Val Lys Ala Ala Asn Ser Pro Arg Pro Gly Asn Trp Ile Leu 115 120 125	504		
gaa cgt tcc ctg gat gac gtg gag tac aaa ccc tgg cag tat cat gcg Glu Arg Ser Leu Asp Asp Val Glu Tyr Lys Pro Trp Gln Tyr His Ala 130 135 140	552		
gtg aca gac acg gag tgc ctg acc ctc tac aat atc tat ccc cgc act Val Thr Asp Thr Glu Cys Leu Thr Leu Tyr Asn Ile Tyr Pro Arg Thr 145 150 155 160	600		
gga cca cca tcc tac gcc aaa gat gat gag gtc atc tgc act tca ttt Gly Pro Pro Ser Tyr Ala Lys Asp Asp Glu Val Ile Cys Thr Ser Phe 165 170 175	648		
tat tcg aag atc cac cct tta gaa aat gga gag att cac att tct ttg Tyr Ser Lys Ile His Pro Leu Glu Asn Gly Glu Ile His Ile Ser Leu 180 185 190	696		
atc aat ggg aga cca agt gct gat gac ccc tcc cct gaa ctc ctg gaa Ile Asn Gly Arg Pro Ser Ala Asp Asp Pro Ser Pro Glu Leu Leu Glu 195 200 205	744		
ttc acc tct gct cgc tac att cgc ctg aga ttt cag agg atc cgc acc Phe Thr Ser Ala Arg Tyr Ile Arg Leu Arg Phe Gln Arg Ile Arg Thr 210 215 220	792		
ttg aat gca gac ttg atg atg ttt gct cac aaa gac ccc aga gaa atc Leu Asn Ala Asp Leu Met Met Phe Ala His Lys Asp Pro Arg Glu Ile 225 230 235 240	840		

gat ccc att gtc aca cga aga tat tac tat tct gtc aag gat att tca Asp Pro Ile Val Thr Arg Arg Tyr Tyr Tyr Ser Val Lys Asp Ile Ser 245 250 255	888
gtt ggc ggg atg tgc atc tgt tat ggt cat gcc cgg gct tgt cca ctt Val Gly Gly Met Cys Ile Cys Tyr Gly His Ala Arg Ala Cys Pro Leu 260 265 270	936
gac cct gca aca aat aaa tca cgc tgt gag tgt gaa cat aac acc tgt Asp Pro Ala Thr Asn Lys Ser Arg Cys Glu Cys Glu His Asn Thr Cys 275 280 285	984
ggg gaa agc tgt gac agg tgc tgt cca gga ttc cat cag aag cct tgg Gly Glu Ser Cys Asp Arg Cys Cys Pro Gly Phe His Gln Lys Pro Trp 290 295 300	1032
aga gct gga acc ttc ctc acc aag tct gag tgt gaa gca tgc aat tgt Arg Ala Gly Thr Phe Leu Thr Lys Ser Glu Cys Glu Ala Cys Asn Cys 305 310 315 320	1080
cac gga aaa gct gag gaa tgc tat tat gat gaa act gtt gct agc aga His Gly Lys Ala Glu Glu Cys Tyr Tyr Asp Glu Thr Val Ala Ser Arg 325 330 335	1128
aat cta agt tta aat ata cat ggg aag tac atc gga ggg ggt gtg tgc Asn Leu Ser Leu Asn Ile His Gly Lys Tyr Ile Gly Gly Gly Val Cys 340 345 350	1176
atc aac tgc aca cat aac acg gct ggg ata aat tgt gag aca tgt gtt Ile Asn Cys Thr His Asn Thr Ala Gly Ile Asn Cys Glu Thr Cys Val 355 360 365	1224
gat gga ttc ttc aga ccc aaa ggg gtg tca cca aat tat cca aga cca Asp Gly Phe Phe Arg Pro Lys Gly Val Ser Pro Asn Tyr Pro Arg Pro 370 375 380	1272
tgc cag cca tgt cac tgt gat cca act ggc tcc ctt agt gaa gtc tgt Cys Gln Pro Cys His Cys Asp Pro Thr Gly Ser Leu Ser Glu Val Cys 385 390 395 400	1320
gtc aaa gat gag aaa tac gcc cag cga ggg ttg aaa cct gga tcc tgt Val Lys Asp Glu Lys Tyr Ala Gln Arg Gly Leu Lys Pro Gly Ser Cys 405 410 415	1368
cac tgc aaa act ggc ttt gga ggc gtg aac tgt gat cgc tgt gtc agg His Cys Lys Thr Gly Phe Gly Gly Val Asn Cys Asp Arg Cys Val Arg 420 425 430	1416
ggt tac cat ggt tac cca gac tgc caa ccc tgt aac tgt agt ggc ttg Gly Tyr His Gly Tyr Pro Asp Cys Gln Pro Cys Asn Cys Ser Gly Leu	1464



435	440	445	
ggg agc aca aat gag gac cct tgc gtt ggg ccc tgt agc tgt aag gag Gly Ser Thr Asn Glu Asp Pro Cys Val Gly Pro Cys Ser Cys Lys Glu 450 455 460			1512
aat gtt gaa ggt gaa gac tgt agt cgt tgc aaa tct ggt ttc ttc aac Asn Val Glu Gly Glu Asp Cys Ser Arg Cys Lys Ser Gly Phe Phe Asn 465 470 475 480			1560
ttg caa gaa gat aat cag aaa ggc tgt gag gag tgt ttc tgt tca gga Leu Gln Glu Asp Asn Gln Lys Gly Cys Glu Glu Cys Phe Cys Ser Gly 485 490 495			1608
gta tca aac aga tgt cag agt tcc tac tgg acc tat ggg aat att caa Val Ser Asn Arg Cys Gln Ser Ser Tyr Trp Thr Tyr Gly Asn Ile Gln 500 505 510			1656
gac atg cgt ggt tgg tat ctc aca gac ctc tct ggc cgc att cgg atg Asp Met Arg Gly Trp Tyr Leu Thr Asp Leu Ser Gly Arg Ile Arg Met 515 520 525			1704
gct ccc cag ctt gat aac cct gac tca cct cag cag atc agc atc agt Ala Pro Gln Leu Asp Asn Pro Asp Ser Pro Gln Gln Ile Ser Ile Ser 530 535 540			1752
aac tct gag gcc cgg aaa tcc ctg ctt gat ggt tac tac tgg agt gca Asn Ser Glu Ala Arg Lys Ser Leu Leu Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Ala 545 550 555 560			1800
ccg cct cca tat ctg gga aac aga ctt cca gct gtt ggg gga cag ttg Pro Pro Pro Tyr Leu Gly Asn Arg Leu Pro Ala Val Gly Gly Gln Leu 565 570 575			1848
tca ttt acc atc tca tat gac ctc gaa gaa gag gaa gac gat aca gaa Ser Phe Thr Ile Ser Tyr Asp Leu Glu Glu Glu Glu Asp Asp Thr Glu 580 585 590			1896
aaa ctc ctt cag ctg atg att atc ttt gag gga aat gac tta aga atc Lys Leu Leu Gln Leu Met Ile Ile Phe Glu Gly Asn Asp Leu Arg Ile 595 600 605			1944
agc aca gcg tat aag gag gtg tac tta gag cca tct gaa gaa cac gtt Ser Thr Ala Tyr Lys Glu Val Tyr Leu Glu Pro Ser Glu Glu His Val 610 615 620			1992
gag gag gtg tca ctc aaa gaa gag gcc ttt act ata cat gga aca aat Glu Glu Val Ser Leu Lys Glu Glu Ala Phe Thr Ile His Gly Thr Asn 625 630 635 640			2040

ttg cca gtc act aga aaa gat ttc atg att gtt ctc aca aat ttg gga Leu Pro Val Thr Arg Lys Asp Phe Met Ile Val Leu Thr Asn Leu Gly 645 650 655	2088
gag atc ctt atc caa atc aca tac aac tta ggg atg gac gcc atc ttc Glu Ile Leu Ile Gln Ile Thr Tyr Asn Leu Gly Met Asp Ala Ile Phe 660 665 670	2136
agg ctg agt tct gtc aat ctt gaa tct cct gtc cct tat cct act gat Arg Leu Ser Ser Val Asn Leu Glu Ser Pro Val Pro Tyr Pro Thr Asp 675 680 685	2184
aga cgt att gca act gat gtg gaa gtt tgc cag tgt cca cct ggg tac Arg Arg Ile Ala Thr Asp Val Glu Val Cys Gln Cys Pro Pro Gly Tyr 690 695 700	2232
agt ggc agc tct tgt gaa aca tgt tgg cct agg cac cga aga gtt aac Ser Gly Ser Ser Cys Glu Thr Cys Trp Pro Arg His Arg Arg Val Asn 705 710 715 720	2280
ggc acc att ttt ggt ggc att tgt gaa cca tgt cag tgc ttt gct cat Gly Thr Ile Phe Gly Gly Ile Cys Glu Pro Cys Gln Cys Phe Ala His 725 730 735	2328
gca gaa gcc tgt gat gac atc aca gga gaa tgt ctg aac tgt aag gat Ala Glu Ala Cys Asp Asp Ile Thr Gly Glu Cys Leu Asn Cys Lys Asp 740 745 750	2376
cac aca ggt ggg ccg tac tgc aat gaa tgt ctc cct gga ttc tat ggt His Thr Gly Gly Pro Tyr Cys Asn Glu Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Gly 755 760 765	2424
gat cct act cga gga agc cct gaa gac tgt cag ccc tgt gcc tgt cca Asp Pro Thr Arg Gly Ser Pro Glu Asp Cys Gln Pro Cys Ala Cys Pro 770 775 780	2472
ctc aat atc cca tca aat aac ttt agt cca aca tgc cat tta gac cgg Leu Asn Ile Pro Ser Asn Asn Phe Ser Pro Thr Cys His Leu Asp Arg 785 790 795 800	2520
agt ctg gga ttg atc tgt gac gag tgt cct att ggg tac aca gga ccg Ser Leu Gly Leu Ile Cys Asp Glu Cys Pro Ile Gly Tyr Thr Gly Pro 805 810 815	2568
cgc tgt gag agg tgt gca gaa ggc tat ttt gga caa cct tcc gta cct Arg Cys Glu Arg Cys Ala Glu Gly Tyr Phe Gly Gln Pro Ser Val Pro 820 825 830	2616
gga gga tca tgt cag cca tgc caa tgc aat gac aac ctt gac tac tcc Gly Gly Ser Cys Gln Pro Cys Gln Cys Asn Asp Asn Leu Asp Tyr Ser 840 845 850	2664

835	840	845	
atc cct ggc agc tgt gac agc ctg tct ggc tcc tgt ctg att tgt aag Ile Pro Gly Ser Cys Asp Ser Leu Ser Gly Ser Cys Leu Ile Cys Lys 850 855 860			2712
cca ggt aca aca ggc cgg tac tgt gag ctc tgt gct gat ggg tat ttt Pro Gly Thr Thr Gly Arg Tyr Cys Glu Leu Cys Ala Asp Gly Tyr Phe 865 870 875 880			2760
gga gac gcg gtt aat aca aag aac tgt caa cca tgc cgt tgt gat atc Gly Asp Ala Val Asn Thr Lys Asn Cys Gln Pro Cys Arg Cys Asp Ile 885 890 895			2808
aat ggc tcc ttc tca gag gat tgt cac aca aga act ggg caa tgt gag Asn Gly Ser Phe Ser Glu Asp Cys His Thr Arg Thr Gly Gln Cys Glu 900 905 910			2856
tgc aga ccc aat gtt cag ggg cgg cac tgt gac gag tgt aag cct gaa Cys Arg Pro Asn Val Gln Gly Arg His Cys Asp Glu Cys Lys Pro Glu 915 920 925			2904
acc ttt ggc ctg caa ctg gga agg ggt tgt ctg ccc tgc aac tgc aat Thr Phe Gly Leu Gln Leu Gly Arg Gly Cys Leu Pro Cys Asn Cys Asn 930 935 940			2952
tct ttt ggg tct aag tcc ttt gac tgt gaa gca agt ggg cag tgc tgg Ser Phe Gly Ser Lys Ser Phe Asp Cys Glu Ala Ser Gly Gln Cys Trp 945 950 955 960			3000
tgc cag cct gga gta gca ggg aag aaa tgt gac cgt tgt gcc cat ggc Cys Gln Pro Gly Val Ala Gly Lys Lys Cys Asp Arg Cys Ala His Gly 965 970 975			3048
tac ttc aac ttc caa gaa gga ggc tgc ata gct tgt gac tgt tct cat Tyr Phe Asn Phe Gln Glu Gly Gly Cys Ile Ala Cys Asp Cys Ser His 980 985 990			3096
ctg ggc aac aac tgt gac cca aaa act ggc caa tgc att tgc cca ccc Leu Gly Asn Asn Cys Asp Pro Lys Thr Gly Gln Cys Ile Cys Pro Pro 995 1000 1005			3144
aat acc act gga gaa aag tgt tct gag tgt ctt ccc aac acc tgg Asn Thr Thr Gly Glu Lys Cys Ser Glu Cys Leu Pro Asn Thr Trp 1010 1015 1020			3189
ggt cac agc att gtc acc ggc tgt aag gtt tgt aac tgc agc act Gly His Ser Ile Val Thr Gly Cys Lys Val Cys Asn Cys Ser Thr 1025 1030 1035			3234

gtg ggg tcc ttg gct tct cag tgc aat gta aac acg ggc cag tgc Val Gly Ser Leu Ala Ser Gln Cys Asn Val Asn Thr Gly Gln Cys 1040 1045 1050	3279
agc tgt cat cca aaa ttc tct ggt atg aaa tgc tca gag tgc agc Ser Cys His Pro Lys Phe Ser Gly Met Lys Cys Ser Glu Cys Ser 1055 1060 1065	3324
cga ggt cac tgg aac tat cct ctc tgc act cta tgt gac tgc ttc Arg Gly His Trp Asn Tyr Pro Leu Cys Thr Leu Cys Asp Cys Phe 1070 1075 1080	3369
ctt cca ggc aca gat gcc acg act tgt gat ctg gag act agg aaa Leu Pro Gly Thr Asp Ala Thr Thr Cys Asp Leu Glu Thr Arg Lys 1085 1090 1095	3414
tgc tcc tgt agt gat caa act gga cag tgc agc tgt aag gtg aat Cys Ser Cys Ser Asp Gln Thr Gly Gln Cys Ser Cys Lys Val Asn 1100 1105 1110	3459
gtg gaa ggc gtc cac tgt gac agg tgc cgg cct ggc aaa ttt gga Val Glu Gly Val His Cys Asp Arg Cys Arg Pro Gly Lys Phe Gly 1115 1120 1125	3504
cta gat gcc aag aac cca ctt ggc tgc agc agc tgc tac tgc ttt Leu Asp Ala Lys Asn Pro Leu Gly Cys Ser Ser Cys Tyr Cys Phe 1130 1135 1140	3549
gga gtt act agt caa tgc tct gaa gca aag ggg ctg atc cgt acg Gly Val Thr Ser Gln Cys Ser Glu Ala Lys Gly Leu Ile Arg Thr 1145 1150 1155	3594
tgg gtg act ttg agt gat gaa cag acc att cta cct ctg gtg gat Trp Val Thr Leu Ser Asp Glu Gln Thr Ile Leu Pro Leu Val Asp 1160 1165 1170	3639
gag gcc ctg cag cac acg act acc aaa ggc att gct ttc cag aaa Glu Ala Leu Gln His Thr Thr Thr Lys Gly Ile Ala Phe Gln Lys 1175 1180 1185	3684
cca gag att gtt gca aag atg gat gaa gtc agg caa gag ctc cat Pro Glu Ile Val Ala Lys Met Asp Glu Val Arg Gln Glu Leu His 1190 1195 1200	3729
ttg gaa cct ttt tac tgg aaa ctc cca caa caa ttt gaa ggg aaa Leu Glu Pro Phe Tyr Trp Lys Leu Pro Gln Gln Phe Glu Gly Lys 1205 1210 1215	3774
aag ttg atg gct tat ggt ggc aaa ctc aag tat gcc atc tat ttt Lys Leu Met Ala Tyr Gly Gly Lys Leu Lys Tyr Ala Ile Tyr Phe 1215 1220 1225	3819

1220	1225	1230	
gag gct cgg gat gag aca ggc ttt gcc aca tat aaa cct caa gtt Glu Ala Arg Asp Glu Thr Gly Phe Ala Thr Tyr Lys Pro Gln Val 1235 1240 1245			3864
atc att cga ggt gga act cct act cat gct aga att att acc aga Ile Ile Arg Gly Gly Thr Pro Thr His Ala Arg Ile Ile Thr Arg 1250 1255 1260			3909
cac atg gct gcc cct ctc att ggc cag ttg aca cgg cat gaa ata His Met Ala Ala Pro Leu Ile Gly Gln Leu Thr Arg His Glu Ile 1265 1270 1275			3954
gaa atg aca gag aaa gaa tgg aaa tat tat ggt gat gat cct cga Glu Met Thr Glu Lys Glu Trp Lys Tyr Tyr Gly Asp Asp Pro Arg 1280 1285 1290			3999
atc agt aga act gtg acc cgt gaa gac ttc ttg gat ata cta tat Ile Ser Arg Thr Val Thr Arg Glu Asp Phe Leu Asp Ile Leu Tyr 1295 1300 1305			4044
gat att cac tat atc ctt atc aag gct act tat gga aac gtt gtg Asp Ile His Tyr Ile Leu Ile Lys Ala Thr Tyr Gly Asn Val Val 1310 1315 1320			4089
aga caa agc cgc att tct gaa atc tcc atg gaa gta gct gaa cca Arg Gln Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ser Met Glu Val Ala Glu Pro 1325 1330 1335			4134
gga cat gta tta gca ggg agc cca cca gca cac ttg ata gaa aga Gly His Val Leu Ala Gly Ser Pro Pro Ala His Leu Ile Glu Arg 1340 1345 1350			4179
tgc gat tgc cct cct ggc tat tct ggc ttg tct tgt gag acg tgt Cys Asp Cys Pro Pro Gly Tyr Ser Gly Leu Ser Cys Glu Thr Cys 1355 1360 1365			4224
gca cca gga ttt tac cga ctt cgt tct gaa cca ggt ggg cgg act Ala Pro Gly Phe Tyr Arg Leu Arg Ser Glu Pro Gly Gly Arg Thr 1370 1375 1380			4269
cct gga cca acc tta ggg acc tgt gtt ccc tgc caa tgt aat gga Pro Gly Pro Thr Leu Gly Thr Cys Val Pro Cys Gln Cys Asn Gly 1385 1390 1395			4314
cac agc agt cag tgt gat cct gag acc tca gta tgc cag aat tgt His Ser Ser Gln Cys Asp Pro Glu Thr Ser Val Cys Gln Asn Cys 1400 1405 1410			4359

cag cat	cac act	gct ggt	gac ttc	tgt gag	cgc tgt	gcc ctt	ggc	4404
Gln His	His Thr	Ala Gly	Asp Phe	Cys Glu	Arg Cys	Ala Leu	Gly	
1415			1420		1425			
tac tat	gga atc	gtc agg	gga ttg	cca aat	gac tgc	caa cca	tgt	4449
Tyr Tyr	Gly Ile	Val Arg	Gly Leu	Pro Asn	Asp Cys	Gln Pro	Cys	
1430			1435		1440			
gct tgt	cct ctg	att tcg	ccc agc	aac aat	ttc agc	ccc tct	tgt	4494
Ala Cys	Pro Leu	Ile Ser	Pro Ser	Asn Asn	Phe Ser	Pro Ser	Cys	
1445			1450		1455			
gta ttg	gaa ggt	ctg gaa	gat tac	cgt tgc	acc gcc	tgc cca	agg	4539
Val Leu	Glu Gly	Leu Glu	Asp Tyr	Arg Cys	Thr Ala	Cys Pro	Arg	
1460			1465		1470			
ggc tat	gaa gga	cag tac	tgt gaa	agg tgt	gcc cca	ggc tat	act	4584
Gly Tyr	Glu Gly	Gln Tyr	Cys Glu	Arg Cys	Ala Pro	Gly Tyr	Thr	
1475			1480		1485			
ggc agc	cca agc	agc ccc	gga ggc	tcc tgc	caa gaa	tgt gag	tgt	4629
Gly Ser	Pro Ser	Ser Pro	Gly Gly	Ser Cys	Gln Glu	Cys Glu	Cys	
1490			1495		1500			
gac cct	tat ggc	tcc cta	ccg gtt	ccc tgt	gac cgg	gtc aca	gga	4674
Asp Pro	Tyr Gly	Ser Leu	Pro Val	Pro Cys	Asp Arg	Val Thr	Gly	
1505			1510		1515			
ctc tgc	acg tgc	cgc cct	gga gcc	aca gga	agg aag	tgt gat	ggc	4719
Leu Cys	Thr Cys	Arg Pro	Gly Ala	Thr Gly	Arg Lys	Cys Asp	Gly	
1520			1525		1530			
tgc gag	cac tgg	cat gca	cgc gag	ggt gca	gag tgt	gtc ttt	tgt	4764
Cys Glu	His Trp	His Ala	Arg Glu	Gly Ala	Glu Cys	Val Phe	Cys	
1535			1540		1545			
gga gac	gag tgt	aca ggc	ctt ctt	ctt ggt	gac ctg	gct cgt	cta	4809
Gly Asp	Glu Cys	Thr Gly	Leu Leu	Leu Gly	Asp Leu	Ala Arg	Leu	
1550			1555		1560			
gag cag	atg acc	atg aac	atc aac	ctc acg	ggc cca	ctg cct	gct	4854
Glu Gln	Met Thr	Met Asn	Ile Asn	Leu Thr	Gly Pro	Leu Pro	Ala	
1565			1570		1575			
cca tat	aaa att	ctg tat	ggt ctt	gaa aat	aca act	cag gaa	ctc	4899
Pro Tyr	Lys Ile	Leu Tyr	Gly Leu	Glu Asn	Thr Thr	Gln Glu	Leu	
1580			1585		1590			
aag cac	ctg cta	tca ccg	caa cgg	gca cca	gag agg	ctc att	cag	4944
Lys His	Leu Leu	Ser Pro	Gln Arg	Ala Pro	Glu Arg	Leu Ile	Gln	

1595	1600	1605	
ttg gca gag ggc aac gtg aac	aca ctt gtg atg gaa	aca aat gag	4989
Leu Ala Glu Gly Asn Val Asn	Thr Leu Val Met Glu	Thr Asn Glu	
1610	1615	1620	
ctg cta acc aga gca acc aaa	gtg aca gca gat ggt	gag caa aca	5034
Leu Leu Thr Arg Ala Thr Lys	Val Thr Ala Asp Gly	Glu Gln Thr	
1625	1630	1635	
gga caa gat gct gag agg acc	aac tcc aga gca gaa	tcc ttg gaa	5079
Gly Gln Asp Ala Glu Arg Thr	Asn Ser Arg Ala Glu	Ser Leu Glu	
1640	1645	1650	
gaa ttc att aaa ggg ctt gtc	cag gat gct gaa gcc	ata aat gaa	5124
Glu Phe Ile Lys Gly Leu Val	Gln Asp Ala Glu Ala	Ile Asn Glu	
1655	1660	1665	
aaa gct gta aaa cta aat gaa	acc tta gga aat caa	gat aag aca	5169
Lys Ala Val Lys Leu Asn Glu	Thr Leu Gly Asn Gln	Asp Lys Thr	
1670	1675	1680	
gca gag aga aac ttg gag gag	ctt caa aag gaa atc	gac cgg atg	5214
Ala Glu Arg Asn Leu Glu Glu	Leu Gln Lys Glu Ile	Asp Arg Met	
1685	1690	1695	
ctg aag gaa ctg aga agt aaa	gat ctt caa aca cag	aag gaa gtt	5259
Leu Lys Glu Leu Arg Ser Lys	Asp Leu Gln Thr Gln	Lys Glu Val	
1700	1705	1710	
gct gag gat gag ctc gtg gca	gca gaa ggc ctt ctg	aag aga gta	5304
Ala Glu Asp Glu Leu Val Ala	Ala Glu Gly Leu Leu	Lys Arg Val	
1715	1720	1725	
aac aag ctg ttt gga gag ccc	aga gcc cag aat gaa	gat atg gaa	5349
Asn Lys Leu Phe Gly Glu Pro	Arg Ala Gln Asn Glu	Asp Met Glu	
1730	1735	1740	
aag gat ctc cag cag aaa ctg	gca gag tac aag aac	aaa ctt gat	5394
Lys Asp Leu Gln Gln Lys Leu	Ala Glu Tyr Lys Asn	Lys Leu Asp	
1745	1750	1755	
gat gct tgg gat cta ttg aga	gaa gcc act gat aaa	acc cga gat	5439
Asp Ala Trp Asp Leu Leu Arg	Glu Ala Thr Asp Lys	Thr Arg Asp	
1760	1765	1770	
gct aat cgt ttg tct gct gcc	aat caa aaa aac atg	acc ata ctg	5484
Ala Asn Arg Leu Ser Ala Ala	Asn Gln Lys Asn Met	Thr Ile Leu	
1775	1780	1785	



gag aca aag aag gag gct att gaa ggt agc aaa cga caa ata gag Glu Thr Lys Lys Glu Ala Ile Glu Gly Ser Lys Arg Gln Ile Glu 1790 1795 1800	5529
aac act tta aag gaa ggc aat gac atc ctt gat gaa gcc aat caa Asn Thr Leu Lys Glu Gly Asn Asp Ile Leu Asp Glu Ala Asn Gln 1805 1810 1815	5574
ctc tta ggt gaa atc aac tca gtc ata gat tat gtc gac gac att Leu Leu Gly Glu Ile Asn Ser Val Ile Asp Tyr Val Asp Asp Ile 1820 1825 1830	5619
aaa act aag ttg cca cca atg tcc gag gag ctg agt gac aaa ata Lys Thr Lys Leu Pro Pro Met Ser Glu Glu Leu Ser Asp Lys Ile 1835 1840 1845	5664
gat gac ctc gcc cag gaa ata aag gac aga agg ctt gct gag aag Asp Asp Leu Ala Gln Glu Ile Lys Asp Arg Arg Leu Ala Glu Lys 1850 1855 1860	5709
gtg ttc cag gct gag agc cat gct gct cag ctg aac gac tcg tct Val Phe Gln Ala Glu Ser His Ala Ala Gln Leu Asn Asp Ser Ser 1865 1870 1875	5754
gct gta ctt gat gga atc ctg gat gag gct aag aac atc tct ttc Ala Val Leu Asp Gly Ile Leu Asp Glu Ala Lys Asn Ile Ser Phe 1880 1885 1890	5799
aat gcc acg gca gcc ttc aga gct tac agt aat att aaa gac tac Asn Ala Thr Ala Ala Phe Arg Ala Tyr Ser Asn Ile Lys Asp Tyr 1895 1900 1905	5844
att gat gaa gct gag aaa gtg gcc aga gaa gcc aaa gag ctt gcc Ile Asp Glu Ala Glu Lys Val Ala Arg Glu Ala Lys Glu Leu Ala 1910 1915 1920	5889
caa ggg gct aca aaa ctg gca aca agt cct cag ggc tta tta aaa Gln Gly Ala Thr Lys Leu Ala Thr Ser Pro Gln Gly Leu Leu Lys 1925 1930 1935	5934
gaa gat gcc aaa ggc tcc ctt cag aaa agc ttc agg atc ctc aat Glu Asp Ala Lys Gly Ser Leu Gln Lys Ser Phe Arg Ile Leu Asn 1940 1945 1950	5979
gaa gcc aag aag cta gca aac gat gtg aaa gga aat cac aat gat Glu Ala Lys Lys Leu Ala Asn Asp Val Lys Gly Asn His Asn Asp 1955 1960 1965	6024
cta aat gac ctg aaa acc agg tta gaa act gct gac ctt aga aac Leu Asn Asp Leu Lys Thr Arg Leu Glu Thr Ala Asp Leu Arg Asn 6069	6069

1970	1975	1980	
agt gga ctt cta gga gct cta Ser Gly Leu Leu Gly Ala 1985	aat gac acc atg gac Asn Asp Thr Met 1990	aag tta tca Lys Leu Ser 1995	6114
gcc att aca aat gac acg gct Ala Ile Thr Asn Asp Thr 2000	gct aaa ctg cag gct Ala Lys Leu Gln Ala 2005	gtc aaa gag Val Lys Glu 2010	6159
aaa gcc aga gaa gcc aat gac Lys Ala Arg Glu Ala Asn Asp 2015	aca gca aaa gct gtc Thr Ala Lys Ala Val 2020	ctg gcc cag Leu Ala Gln 2025	6204
gtt aag gac ctg cat cag aac Val Lys Asp Leu His Gln Asn 2030	cta gat ggc ctg aag Leu Asp Gly Leu Lys 2035	caa aac tac Gln Asn Tyr 2040	6249
aat aaa ctg gca gac agc gtg Asn Lys Leu Ala Asp Ser Val 2045	gcc aaa acg aac gct Ala Lys Thr Asn Ala 2050	gtg gtg aaa Val Val Lys 2055	6294
gat cct tcc aaa aac aaa atc Asp Pro Ser Lys Asn Lys Ile 2060	att gca gat gca ggc Ile Ala Asp Ala Gly 2065	act tcc gtg Thr Ser Val 2070	6339
aga aat cta gaa cag gaa gct Arg Asn Leu Glu Gln Glu Ala 2075	gac cgg cta atc gac Asp Arg Leu Ile Asp 2080	aaa ctc aag Lys Leu Lys 2085	6384
ccc atc aag gag ctt gag gac Pro Ile Lys Glu Leu Glu Asp 2090	aac cta aag aaa aac Asn Leu Lys Lys Asn 2095	att tct gaa Ile Ser Glu 2100	6429
ata aag gaa ctg atc aac caa Ile Lys Glu Leu Ile Asn Gln 2105	gct cgg aaa caa gct Ala Arg Lys Gln Ala 2110	aac tct atc Asn Ser Ile 2115	6474
aaa gta tct gtt tct tcg gga Lys Val Ser Val Ser Ser Gly 2120	ggt gac tgt gtt cgg Gly Asp Cys Val Arg 2125	aca tac agg Thr Tyr Arg 2130	6519
cca gaa atc aag aaa gga agc Pro Glu Ile Lys Lys Gly Ser 2135	tac aat aac atc gtt Tyr Asn Asn Ile Val 2140	gtc cat gtc Val His Val 2145	6564
aag acc gct gtt gcc gac aac Lys Thr Ala Val Ala Asp Asn 2150	ctc ctt ttt tat ctt Leu Leu Phe Tyr Leu 2155	gga agt gcc Gly Ser Ala 2160	6609

aaa ttt att gac ttt ctt gct Lys Phe Ile Asp Phe Leu Ala 2165	ata gaa atg cgc aaa ggc aaa gtc Ile Glu Met Arg Lys Gly Lys Val 2170	6654
agc ttc ctc tgg att gtt ggc Ser Phe Leu Trp Ile Val Gly 2180	tct gga gtt ggc cga gta ggg ttt Ser Gly Val Gly Arg Val Gly Phe 2185	6699
cca gac ttg acc atc gac gac Pro Asp Leu Thr Ile Asp Asp 2195	tcc tat tgg tac cgt att gaa gca Ser Tyr Trp Tyr Arg Ile Glu Ala 2200	6744
tca aga acg gga aga aat gga Ser Arg Thr Gly Arg Asn Gly 2210	tct att tct gtg aga gct tta gat Ser Ile Ser Val Arg Ala Leu Asp 2220	6789
gga ccc aaa gcc agt atg gta Gly Pro Lys Ala Ser Met Val 2225	ccc agc acc tac cat tca gtg tct Pro Ser Thr Tyr His Ser Val Ser 2235	6834
cct ccc ggg tat act atc cta Pro Pro Gly Tyr Thr Ile Leu 2240	gat gtg gat gca aat gca atg ctg Asp Val Asp Ala Asn Ala Met Leu 2250	6879
ttt gtt ggt ggc ctg acc gga Phe Val Gly Gly Leu Thr Gly 2255	aaa ata aag aag gcc gat gct gta Lys Ile Lys Lys Ala Asp Ala Val 2265	6924
cgt gtg atc acc ttc acc ggc Arg Val Ile Thr Phe Thr Gly 2270	tgt atg gga gaa aca tac ttt gac Cys Met Gly Glu Thr Tyr Phe Asp 2280	6969
aac aaa cct ata ggt tta tgg Asn Lys Pro Ile Gly Leu Trp 2285	aac ttc cgg gag aaa gaa ggc gac Asn Phe Arg Glu Lys Glu Gly Asp 2295	7014
tgt aag gga tgt act gtc agc Cys Lys Gly Cys Thr Val Ser 2300	cca caa gtg gaa gat agt gag ggg Pro Gln Val Glu Asp Ser Glu Gly 2310	7059
act att cag ttt gat ggt gaa Thr Ile Gln Phe Asp Gly Glu 2315	ggc tat gca tta gtg agc cgg ccc Gly Tyr Ala Leu Val Ser Arg Pro 2325	7104
atc cgc tgg tac ccc aac atc Ile Arg Trp Tyr Pro Asn Ile 2330	tcc aca gtc atg ttc aag ttc cgg Ser Thr Val Met Phe Lys Phe Arg 2340	7149
aca ttt tca tca agt gct ctc Thr Phe Ser Ser Ser Ala Leu	ctg atg tat ctt gcc aca cga gac Leu Met Tyr Leu Ala Thr Arg Asp	7194

2345	2350	2355	
ctg aaa gat ttc atg agt gta gag ctc agt gat gga cat gtg aaa			7239
Leu Lys Asp Phe Met Ser Val Glu Leu Ser Asp Gly His Val Lys			
2360	2365	2370	
gtc agc tat gac ctg ggc tca gga atg act tcc gtt gtc agc aat			7284
Val Ser Tyr Asp Leu Gly Ser Gly Met Thr Ser Val Val Ser Asn			
2375	2380	2385	
caa aac cat aat gat ggg aaa tgg aaa gca ttc acg ctg tcg cgg			7329
Gln Asn His Asn Asp Gly Lys Trp Lys Ala Phe Thr Leu Ser Arg			
2390	2395	2400	
att cag aaa caa gcc aac ata tcg att gtc gac atc gat tct aac			7374
Ile Gln Lys Gln Ala Asn Ile Ser Ile Val Asp Ile Asp Ser Asn			
2405	2410	2415	
cag gag gag aat gta gct act tca tct tct gga aac aac ttt ggt			7419
Gln Glu Glu Asn Val Ala Thr Ser Ser Ser Gly Asn Asn Phe Gly			
2420	2425	2430	
ctt gac ttg aaa gca gat gac aaa ata tat ttt ggt ggc ctg cca			7464
Leu Asp Leu Lys Ala Asp Asp Lys Ile Tyr Phe Gly Gly Leu Pro			
2435	2440	2445	
act ctg aga aac ttg agt atg aaa gca agg cca gaa gtc aat gtg			7509
Thr Leu Arg Asn Leu Ser Met Lys Ala Arg Pro Glu Val Asn Val			
2450	2455	2460	
aag aaa tac tcc ggc tgc ctc aaa gat att gaa att tca aga aca			7554
Lys Lys Tyr Ser Gly Cys Leu Lys Asp Ile Glu Ile Ser Arg Thr			
2465	2470	2475	
cct tac aat ata ctc agc agc cct gat tat gtt ggt gtg acc aaa			7599
Pro Tyr Asn Ile Leu Ser Ser Pro Asp Tyr Val Gly Val Thr Lys			
2480	2485	2490	
ggc tgt tca ctg gag aat gtt aat aca gtt agt ttc ccc aag cct			7644
Gly Cys Ser Leu Glu Asn Val Asn Thr Val Ser Phe Pro Lys Pro			
2495	2500	2505	
ggt ttt gtg gag ctt gcc gct gtg tct att gat gtt gga aca gaa			7689
Gly Phe Val Glu Leu Ala Ala Val Ser Ile Asp Val Gly Thr Glu			
2510	2515	2520	
atc aat ctg tcc ttt agt acc agg aac gag tct ggg atc att ctc			7734
Ile Asn Leu Ser Phe Ser Thr Arg Asn Glu Ser Gly Ile Ile Leu			
2525	2530	2535	

ttg gga agt gga ggg aca ctc	aca cca ccc agg aga	aaa cgg aga	7779
Leu Gly Ser Gly Gly Thr Leu	Thr Pro Pro Arg Arg	Lys Arg Arg	
2540	2545	2550	
caa acc aca cag gct tat tat	gcc ata ttc ctc aac	aag ggc cgc	7824
Gln Thr Thr Gln Ala Tyr Tyr	Ala Ile Phe Leu Asn	Lys Gly Arg	
2555	2560	2565	
ttg gaa gtg cat ctc tcc tcg	ggg aca cgg aca atg	agg aaa att	7869
Leu Glu Val His Leu Ser Ser	Gly Thr Arg Thr Met	Arg Lys Ile	
2570	2575	2580	
gtc atc aaa ccg gag cca aat	ttg ttt cat gat ggg	aga gaa cat	7914
Val Ile Lys Pro Glu Pro Asn	Leu Phe His Asp Gly	Arg Glu His	
2585	2590	2595	
tct gtc cac gta gaa aga acc	aga ggc atc ttc act	gtt caa att	7959
Ser Val His Val Glu Arg Thr	Arg Gly Ile Phe Thr	Val Gln Ile	
2600	2605	2610	
gat gaa gac aga aga cat atc	caa aac ctg aca gag	gaa cag ccc	8004
Asp Glu Asp Arg Arg His Ile	Gln Asn Leu Thr Glu	Glu Gln Pro	
2615	2620	2625	
atc gaa gtg aaa aag ctc ttt	gtc ggg ggt gct cct	cct gaa ttt	8049
Ile Glu Val Lys Lys Leu Phe	Val Gly Gly Ala Pro	Pro Glu Phe	
2630	2635	2640	
cag ccc tcc cca ctc agg aat	att ccg gcc ttt caa	ggc tgt gtg	8094
Gln Pro Ser Pro Leu Arg Asn	Ile Pro Ala Phe Gln	Gly Cys Val	
2645	2650	2655	
tgg aac ctt gtt att aac tcc	atc ccc atg gac ttt	gcg cag cct	8139
Trp Asn Leu Val Ile Asn Ser	Ile Pro Met Asp Phe	Ala Gln Pro	
2660	2665	2670	
ata gcc ttc aaa aat gcc gac	att ggt cgc tgt acc	tat caa aag	8184
Ile Ala Phe Lys Asn Ala Asp	Ile Gly Arg Cys Thr	Tyr Gln Lys	
2675	2680	2685	
ccc cgg gaa gat gag agt gaa	gca gtt cca gct gaa	gtt att gtc	8229
Pro Arg Glu Asp Glu Ser Glu	Ala Val Pro Ala Glu	Val Ile Val	
2690	2695	2700	
cag cct cag tcg gtg ccc acc	cct gcc ttc cct ttc	cca gtc ccc	8274
Gln Pro Gln Ser Val Pro Thr	Pro Ala Phe Pro Phe	Pro Val Pro	
2705	2710	2715	
acc atg gtg cat ggc cct tgt	gtt gca gaa tca gaa	cca gct ctt	8319
Thr Met Val His Gly Pro Cys	Val Ala Glu Ser Glu	Pro Ala Leu	

2720	2725	2730	
ctg aca ggg agc aag cag ttt Leu Thr Gly Ser Lys Gln Phe	ggg ctt tcc aga aac Gly Leu Ser Arg Asn	agc cac att Ser His Ile	8364
2735	2740	2745	
gca att gtc ttt gat gac acc Ala Ile Val Phe Asp Asp Thr	aaa gtt aaa aac cgc Lys Val Lys Asn Arg	ctc acc att Leu Thr Ile	8409
2750	2755	2760	
gag ctg gag gta cga act gaa Glu Leu Glu Val Arg Thr Glu	gct gaa tca ggc ttg Ala Glu Ser Gly Leu	ctc ttc tac Leu Phe Tyr	8454
2765	2770	2775	
atg ggt cgg atc aat cat gct Met Gly Arg Ile Asn His Ala	gat ttt ggt act gtt Asp Phe Gly Thr Val	cag ctg agg Gln Leu Arg	8499
2780	2785	2790	
aat ggg ttc ccg ttc ttc agt Asn Gly Phe Pro Phe Phe Ser	tat gat ttg ggg agt Tyr Asp Leu Gly Ser	ggg agc acc Gly Ser Thr	8544
2795	2800	2805	
aga acc atg atc ccc aca aaa Arg Thr Met Ile Pro Thr Lys	atc aac gat ggt cag Ile Asn Asp Gly Gln	tgg cac aag Trp His Lys	8589
2810	2815	2820	
att aag att gtg aga gtg aag Ile Lys Ile Val Arg Val Lys	cag gag gga att ctt Gln Glu Gly Ile Leu	tat gtg gat Tyr Val Asp	8634
2825	2830	2835	
gat gcc tcc agc caa acc atc Asp Ala Ser Ser Gln Thr Ile	agt ccc aag aaa gcc Ser Pro Lys Lys Ala	gac atc ctg Asp Ile Leu	8679
2840	2845	2850	
gat gtc ggg ggg att ctg tat Asp Val Gly Gly Ile Leu Tyr	gtc ggt gga ttg ccg Val Gly Gly Leu Pro	atc aac tat Ile Asn Tyr	8724
2855	2860	2865	
acc aca cgc aga att ggt cca Thr Thr Arg Arg Ile Gly Pro	gtg act tac agc ctg Val Thr Tyr Ser Leu	gat ggc tgt Asp Gly Cys	8769
2870	2875	2880	
gtt agg aat ctt cac atg gaa Val Arg Asn Leu His Met Glu	caa gcc cct gtt gat Gln Ala Pro Val Asp	ctg gac cag Leu Asp Gln	8814
2885	2890	2895	
cct acc tcc agc ttt cac gtt Pro Thr Ser Ser Phe His Val	ggg aca tgc ttt gcg Gly Thr Cys Phe Ala	aat gca gag Asn Ala Glu	8859
2900	2905	2910	

agt ggg Ser Gly 2915	act tac ttt Thr Tyr Phe 2915	gat gga Asp Gly 2920	acc ggt ttt ggt aaa Thr Gly Phe Gly Lys 2925	gca gtt ggt Ala Val Gly 2925	8904
ggg ttc Gly Phe 2930	atc gtt gga ttg gac Ile Val Gly Leu Asp 2935	ctt ctt gtg gaa ttt Leu Leu Val Glu Phe 2940	gaa ttc cgt Glu Phe Arg 2940		8949
acc aca Thr Thr 2945	aga ccc act ggg gtc Arg Pro Thr Gly Val 2950	ctc ctg ggg atc agc Leu Leu Gly Ile Ser 2955	agt cag aag Ser Gln Lys 2955		8994
atg gat Met Asp 2960	gga atg ggt att gaa Gly Met Gly Ile Glu 2965	atg atc gac gag aag Met Ile Asp Glu Lys 2970	ctt atg ttc Leu Met Phe 2970		9039
cac gtg His Val 2975	gat aat ggc gct ggc Asp Asn Gly Ala Gly 2980	cga ttc act gca att Arg Phe Thr Ala Ile 2985	tat gat gct Tyr Asp Ala 2985		9084
gag atc Glu Ile 2990	cca ggc cac atg tgc Pro Gly His Met Cys 2995	aat gga cag tgg tat Asn Gly Gln Trp Tyr 3000	aaa gtc act Lys Val Thr 3000		9129
gcc aag Ala Lys 3005	aag atc aaa aac cgt Lys Ile Lys Asn Arg 3010	ctt gag ctg gtg gta Leu Glu Leu Val Val 3015	gat ggg aac Asp Gly Asn 3015		9174
cag gtg Gln Val 3020	gat gcc cag agc cca Asp Ala Gln Ser Pro 3025	aac tca gca tcg aca Asn Ser Ala Ser Thr 3030	tca gct gat Ser Ala Asp 3030		9219
aca aac Thr Asn 3035	gac cct gtt ttc gtt Asp Pro Val Phe Val 3040	ggc ggt ttc cca ggt Gly Gly Phe Pro Gly 3045	ggc ctc aat Gly Leu Asn 3045		9264
cag ttt Gln Phe 3050	ggc ctg acc acc aac Gly Leu Thr Thr Asn 3055	att agg ttc cga ggc Ile Arg Phe Arg Gly 3060	tgc atc cga Cys Ile Arg 3060		9309
tct ctg Ser Leu 3065	aag ctc acc aaa ggc Lys Leu Thr Lys Gly 3070	act gca aac cgc tgg Thr Ala Asn Arg Trp 3075	agg tta att Arg Leu Ile 3075		9354
ttg cca Leu Pro 3080	agg ccc tgg aac Arg Pro Trp Asn 3080	tgaggggtgt tcaacctgta tcatgcccga 3080			9402
ctaccttaata aagatagttc aatcctgagg agaattcatc aaaacaagta tatcaagtta 9462					

aacaatatac actcctatca tattaataaaa actaatgtgc agcggccgc

9511

&lt;210&gt; 6

&lt;211&gt; 3084

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 6

Gln Arg Arg Gln Ser Gln Ala His Gln Gln Arg Gly Leu Phe Pro Ala  
1 5 10 15

Val Leu Asn Leu Ala Ser Asn Ala Leu Ile Thr Thr Asn Ala Thr Cys  
20 25 30

Gly Glu Lys Gly Pro Glu Met Tyr Cys Lys Leu Val Glu His Val Pro  
35 40 45

Gly Gln Pro Val Arg Asn Pro Gln Cys Arg Ile Cys Asn Gln Asn Ser  
50 55 60

Ser Asn Pro Tyr Gln Arg His Pro Ile Thr Asn Ala Ile Asp Gly Lys  
65 70 75 80

Asn Thr Trp Trp Gln Ser Pro Ser Ile Lys Asn Gly Val Glu Tyr His  
85 90 95

Tyr Val Thr Ile Thr Leu Asp Leu Gln Gln Val Phe Gln Ile Ala Tyr  
100 105 110

Val Ile Val Lys Ala Ala Asn Ser Pro Arg Pro Gly Asn Trp Ile Leu  
115 120 125

Glu Arg Ser Leu Asp Asp Val Glu Tyr Lys Pro Trp Gln Tyr His Ala  
130 135 140

Val Thr Asp Thr Glu Cys Leu Thr Leu Tyr Asn Ile Tyr Pro Arg Thr  
145 150 155 160



Gly Pro Pro Ser Tyr Ala Lys Asp Asp Glu Val Ile Cys Thr Ser Phe  
165 170 175

Tyr Ser Lys Ile His Pro Leu Glu Asn Gly Glu Ile His Ile Ser Leu  
180 185 190

Ile Asn Gly Arg Pro Ser Ala Asp Asp Pro Ser Pro Glu Leu Leu Glu  
195 200 205

Phe Thr Ser Ala Arg Tyr Ile Arg Leu Arg Phe Gln Arg Ile Arg Thr  
210 215 220

Leu Asn Ala Asp Leu Met Met Phe Ala His Lys Asp Pro Arg Glu Ile  
225 230 235 240

Asp Pro Ile Val Thr Arg Arg Tyr Tyr Tyr Ser Val Lys Asp Ile Ser  
245 250 255

Val Gly Gly Met Cys Ile Cys Tyr Gly His Ala Arg Ala Cys Pro Leu  
260 265 270

Asp Pro Ala Thr Asn Lys Ser Arg Cys Glu Cys Glu His Asn Thr Cys  
275 280 285

Gly Glu Ser Cys Asp Arg Cys Cys Pro Gly Phe His Gln Lys Pro Trp  
290 295 300

Arg Ala Gly Thr Phe Leu Thr Lys Ser Glu Cys Glu Ala Cys Asn Cys  
305 310 315 320

His Gly Lys Ala Glu Glu Cys Tyr Tyr Asp Glu Thr Val Ala Ser Arg  
325 330 335

Asn Leu Ser Leu Asn Ile His Gly Lys Tyr Ile Gly Gly Gly Val Cys  
340 345 350

Ile Asn Cys Thr His Asn Thr Ala Gly Ile Asn Cys Glu Thr Cys Val  
355 360 365

Asp Gly Phe Phe Arg Pro Lys Gly Val Ser Pro Asn Tyr Pro Arg Pro  
 370 375 380

Cys Gln Pro Cys His Cys Asp Pro Thr Gly Ser Leu Ser Glu Val Cys  
 385 390 395 400

Val Lys Asp Glu Lys Tyr Ala Gln Arg Gly Leu Lys Pro Gly Ser Cys  
 405 410 415

His Cys Lys Thr Gly Phe Gly Gly Val Asn Cys Asp Arg Cys Val Arg  
 420 425 430

Gly Tyr His Gly Tyr Pro Asp Cys Gln Pro Cys Asn Cys Ser Gly Leu  
 435 440 445

Gly Ser Thr Asn Glu Asp Pro Cys Val Gly Pro Cys Ser Cys Lys Glu  
 450 455 460

Asn Val Glu Gly Glu Asp Cys Ser Arg Cys Lys Ser Gly Phe Phe Asn  
 465 470 475 480

Leu Gln Glu Asp Asn Gln Lys Gly Cys Glu Glu Cys Phe Cys Ser Gly  
 485 490 495

Val Ser Asn Arg Cys Gln Ser Ser Tyr Trp Thr Tyr Gly Asn Ile Gln  
 500 505 510

Asp Met Arg Gly Trp Tyr Leu Thr Asp Leu Ser Gly Arg Ile Arg Met  
 515 520 525

Ala Pro Gln Leu Asp Asn Pro Asp Ser Pro Gln Gln Ile Ser Ile Ser  
 530 535 540

Asn Ser Glu Ala Arg Lys Ser Leu Leu Asp Gly Tyr Tyr Trp Ser Ala  
 545 550 555 560

Pro Pro Pro Tyr Leu Gly Asn Arg Leu Pro Ala Val Gly Gly Gln Leu  
                   565                                  570                                  575

Ser Phe Thr Ile Ser Tyr Asp Leu Glu Glu Glu Asp Asp Thr Glu  
                   580                                  585                                  590

Lys Leu Leu Gln Leu Met Ile Ile Phe Glu Gly Asn Asp Leu Arg Ile  
                   595                                  600                                  605

Ser Thr Ala Tyr Lys Glu Val Tyr Leu Glu Pro Ser Glu Glu His Val  
                   610                                  615                                  620

Glu Glu Val Ser Leu Lys Glu Glu Ala Phe Thr Ile His Gly Thr Asn  
                   625                                  630                                  635                                  640

Leu Pro Val Thr Arg Lys Asp Phe Met Ile Val Leu Thr Asn Leu Gly  
                   645                                  650                                  655

Glu Ile Leu Ile Gln Ile Thr Tyr Asn Leu Gly Met Asp Ala Ile Phe  
                   660                                  665                                  670

Arg Leu Ser Ser Val Asn Leu Glu Ser Pro Val Pro Tyr Pro Thr Asp  
                   675                                  680                                  685

Arg Arg Ile Ala Thr Asp Val Glu Val Cys Gln Cys Pro Pro Gly Tyr  
                   690                                  695                                  700

Ser Gly Ser Ser Cys Glu Thr Cys Trp Pro Arg His Arg Arg Val Asn  
                   705                                  710                                  715                                  720

Gly Thr Ile Phe Gly Gly Ile Cys Glu Pro Cys Gln Cys Phe Ala His  
                   725                                  730                                  735

Ala Glu Ala Cys Asp Asp Ile Thr Gly Glu Cys Leu Asn Cys Lys Asp  
                   740                                  745                                  750

His Thr Gly Gly Pro Tyr Cys Asn Glu Cys Leu Pro Gly Phe Tyr Gly  
                   755                                  760                                  765

Asp Pro Thr Arg Gly Ser Pro Glu Asp Cys Gln Pro Cys Ala Cys Pro  
 770 775 780

Leu Asn Ile Pro Ser Asn Asn Phe Ser Pro Thr Cys His Leu Asp Arg  
 785 790 795 800

Ser Leu Gly Leu Ile Cys Asp Glu Cys Pro Ile Gly Tyr Thr Gly Pro  
 805 810 815

Arg Cys Glu Arg Cys Ala Glu Gly Tyr Phe Gly Gln Pro Ser Val Pro  
 820 825 830

Gly Gly Ser Cys Gln Pro Cys Gln Cys Asn Asp Asn Leu Asp Tyr Ser  
 835 840 845

Ile Pro Gly Ser Cys Asp Ser Leu Ser Gly Ser Cys Leu Ile Cys Lys  
 850 855 860

Pro Gly Thr Thr Gly Arg Tyr Cys Glu Leu Cys Ala Asp Gly Tyr Phe  
 865 870 875 880

Gly Asp Ala Val Asn Thr Lys Asn Cys Gln Pro Cys Arg Cys Asp Ile  
 885 890 895

Asn Gly Ser Phe Ser Glu Asp Cys His Thr Arg Thr Gly Gln Cys Glu  
 900 905 910

Cys Arg Pro Asn Val Gln Gly Arg His Cys Asp Glu Cys Lys Pro Glu  
 915 920 925

Thr Phe Gly Leu Gln Leu Gly Arg Gly Cys Leu Pro Cys Asn Cys Asn  
 930 935 940

Ser Phe Gly Ser Lys Ser Phe Asp Cys Glu Ala Ser Gly Gln Cys Trp  
 945 950 955 960

Cys Gln Pro Gly Val Ala Gly Lys Lys Cys Asp Arg Cys Ala His Gly  
965 970 975

Tyr Phe Asn Phe Gln Glu Gly Gly Cys Ile Ala Cys Asp Cys Ser His  
980 985 990

Leu Gly Asn Asn Cys Asp Pro Lys Thr Gly Gln Cys Ile Cys Pro Pro  
995 1000 1005

Asn Thr Thr Gly Glu Lys Cys Ser Glu Cys Leu Pro Asn Thr Trp  
1010 1015 1020

Gly His Ser Ile Val Thr Gly Cys Lys Val Cys Asn Cys Ser Thr  
1025 1030 1035

Val Gly Ser Leu Ala Ser Gln Cys Asn Val Asn Thr Gly Gln Cys  
1040 1045 1050

Ser Cys His Pro Lys Phe Ser Gly Met Lys Cys Ser Glu Cys Ser  
1055 1060 1065

Arg Gly His Trp Asn Tyr Pro Leu Cys Thr Leu Cys Asp Cys Phe  
1070 1075 1080

Leu Pro Gly Thr Asp Ala Thr Thr Cys Asp Leu Glu Thr Arg Lys  
1085 1090 1095

Cys Ser Cys Ser Asp Gln Thr Gly Gln Cys Ser Cys Lys Val Asn  
1100 1105 1110

Val Glu Gly Val His Cys Asp Arg Cys Arg Pro Gly Lys Phe Gly  
1115 1120 1125

Leu Asp Ala Lys Asn Pro Leu Gly Cys Ser Ser Cys Tyr Cys Phe  
1130 1135 1140

Gly Val Thr Ser Gln Cys Ser Glu Ala Lys Gly Leu Ile Arg Thr

1145

1150

1155

Trp Val Thr Leu Ser Asp Glu Gln Thr Ile Leu Pro Leu Val Asp  
 1160 1165 1170

Glu Ala Leu Gln His Thr Thr Thr Lys Gly Ile Ala Phe Gln Lys  
 1175 1180 1185

Pro Glu Ile Val Ala Lys Met Asp Glu Val Arg Gln Glu Leu His  
 1190 1195 1200

Leu Glu Pro Phe Tyr Trp Lys Leu Pro Gln Gln Phe Glu Gly Lys  
 1205 1210 1215

Lys Leu Met Ala Tyr Gly Gly Lys Leu Lys Tyr Ala Ile Tyr Phe  
 1220 1225 1230

Glu Ala Arg Asp Glu Thr Gly Phe Ala Thr Tyr Lys Pro Gln Val  
 1235 1240 1245

Ile Ile Arg Gly Gly Thr Pro Thr His Ala Arg Ile Ile Thr Arg  
 1250 1255 1260

His Met Ala Ala Pro Leu Ile Gly Gln Leu Thr Arg His Glu Ile  
 1265 1270 1275

Glu Met Thr Glu Lys Glu Trp Lys Tyr Tyr Gly Asp Asp Pro Arg  
 1280 1285 1290

Ile Ser Arg Thr Val Thr Arg Glu Asp Phe Leu Asp Ile Leu Tyr  
 1295 1300 1305

Asp Ile His Tyr Ile Leu Ile Lys Ala Thr Tyr Gly Asn Val Val  
 1310 1315 1320

Arg Gln Ser Arg Ile Ser Glu Ile Ser Met Glu Val Ala Glu Pro  
 1325 1330 1335

Gly His Val Leu Ala Gly Ser Pro Pro Ala His Leu Ile Glu Arg  
1340 1345 1350

Cys Asp Cys Pro Pro Gly Tyr Ser Gly Leu Ser Cys Glu Thr Cys  
1355 1360 1365

Ala Pro Gly Phe Tyr Arg Leu Arg Ser Glu Pro Gly Gly Arg Thr  
1370 1375 1380

Pro Gly Pro Thr Leu Gly Thr Cys Val Pro Cys Gln Cys Asn Gly  
1385 1390 1395

His Ser Ser Gln Cys Asp Pro Glu Thr Ser Val Cys Gln Asn Cys  
1400 1405 1410

Gln His His Thr Ala Gly Asp Phe Cys Glu Arg Cys Ala Leu Gly  
1415 1420 1425

Tyr Tyr Gly Ile Val Arg Gly Leu Pro Asn Asp Cys Gln Pro Cys  
1430 1435 1440

Ala Cys Pro Leu Ile Ser Pro Ser Asn Asn Phe Ser Pro Ser Cys  
1445 1450 1455

Val Leu Glu Gly Leu Glu Asp Tyr Arg Cys Thr Ala Cys Pro Arg  
1460 1465 1470

Gly Tyr Glu Gly Gln Tyr Cys Glu Arg Cys Ala Pro Gly Tyr Thr  
1475 1480 1485

Gly Ser Pro Ser Ser Pro Gly Gly Ser Cys Gln Glu Cys Glu Cys  
1490 1495 1500

Asp Pro Tyr Gly Ser Leu Pro Val Pro Cys Asp Arg Val Thr Gly  
1505 1510 1515

Leu Cys Thr Cys Arg Pro Gly Ala Thr Gly Arg Lys Cys Asp Gly

1520

1525

1530

Cys Glu His Trp His Ala Arg Glu Gly Ala Glu Cys Val Phe Cys  
 1535 1540 1545

Gly Asp Glu Cys Thr Gly Leu Leu Leu Gly Asp Leu Ala Arg Leu  
 1550 1555 1560

Glu Gln Met Thr Met Asn Ile Asn Leu Thr Gly Pro Leu Pro Ala  
 1565 1570 1575

Pro Tyr Lys Ile Leu Tyr Gly Leu Glu Asn Thr Thr Gln Glu Leu  
 1580 1585 1590

Lys His Leu Leu Ser Pro Gln Arg Ala Pro Glu Arg Leu Ile Gln  
 1595 1600 1605

Leu Ala Glu Gly Asn Val Asn Thr Leu Val Met Glu Thr Asn Glu  
 1610 1615 1620

Leu Leu Thr Arg Ala Thr Lys Val Thr Ala Asp Gly Glu Gln Thr  
 1625 1630 1635

Gly Gln Asp Ala Glu Arg Thr Asn Ser Arg Ala Glu Ser Leu Glu  
 1640 1645 1650

Glu Phe Ile Lys Gly Leu Val Gln Asp Ala Glu Ala Ile Asn Glu  
 1655 1660 1665

Lys Ala Val Lys Leu Asn Glu Thr Leu Gly Asn Gln Asp Lys Thr  
 1670 1675 1680

Ala Glu Arg Asn Leu Glu Glu Leu Gln Lys Glu Ile Asp Arg Met  
 1685 1690 1695

Leu Lys Glu Leu Arg Ser Lys Asp Leu Gln Thr Gln Lys Glu Val  
 1700 1705 1710



Ala Glu Asp Glu Leu Val Ala Ala Glu Gly Leu Leu Lys Arg Val  
1715 1720 1725

Asn Lys Leu Phe Gly Glu Pro Arg Ala Gln Asn Glu Asp Met Glu  
1730 1735 1740

Lys Asp Leu Gln Gln Lys Leu Ala Glu Tyr Lys Asn Lys Leu Asp  
1745 1750 1755

Asp Ala Trp Asp Leu Leu Arg Glu Ala Thr Asp Lys Thr Arg Asp  
1760 1765 1770

Ala Asn Arg Leu Ser Ala Ala Asn Gln Lys Asn Met Thr Ile Leu  
1775 1780 1785

Glu Thr Lys Lys Glu Ala Ile Glu Gly Ser Lys Arg Gln Ile Glu  
1790 1795 1800

Asn Thr Leu Lys Glu Gly Asn Asp Ile Leu Asp Glu Ala Asn Gln  
1805 1810 1815

Leu Leu Gly Glu Ile Asn Ser Val Ile Asp Tyr Val Asp Asp Ile  
1820 1825 1830

Lys Thr Lys Leu Pro Pro Met Ser Glu Glu Leu Ser Asp Lys Ile  
1835 1840 1845

Asp Asp Leu Ala Gln Glu Ile Lys Asp Arg Arg Leu Ala Glu Lys  
1850 1855 1860

Val Phe Gln Ala Glu Ser His Ala Ala Gln Leu Asn Asp Ser Ser  
1865 1870 1875

Ala Val Leu Asp Gly Ile Leu Asp Glu Ala Lys Asn Ile Ser Phe  
1880 1885 1890

Asn Ala Thr Ala Ala Phe Arg Ala Tyr Ser Asn Ile Lys Asp Tyr

1895	1900	1905
Ile Asp Glu Ala Glu Lys Val 1910	Ala Arg Glu Ala Lys 1915	Glu Leu Ala 1920
Gln Gly Ala Thr Lys Leu Ala 1925	Thr Ser Pro Gln Gly 1930	Leu Leu Lys 1935
Glu Asp Ala Lys Gly Ser Leu 1940	Gln Lys Ser Phe Arg 1945	Ile Leu Asn 1950
Glu Ala Lys Lys Leu Ala Asn 1955	Asp Val Lys Gly Asn 1960	His Asn Asp 1965
Leu Asn Asp Leu Lys Thr Arg 1970	Leu Glu Thr Ala Asp 1975	Leu Arg Asn 1980
Ser Gly Leu Leu Gly Ala Leu 1985	Asn Asp Thr Met Asp 1990	Lys Leu Ser 1995
Ala Ile Thr Asn Asp Thr Ala 2000	Ala Lys Leu Gln Ala 2005	Val Lys Glu 2010
Lys Ala Arg Glu Ala Asn Asp 2015	Thr Ala Lys Ala Val 2020	Leu Ala Gln 2025
Val Lys Asp Leu His Gln Asn 2030	Leu Asp Gly Leu Lys 2035	Gln Asn Tyr 2040
Asn Lys Leu Ala Asp Ser Val 2045	Ala Lys Thr Asn Ala 2050	Val Val Lys 2055
Asp Pro Ser Lys Asn Lys Ile 2060	Ile Ala Asp Ala Gly 2065	Thr Ser Val 2070
Arg Asn Leu Glu Gln Glu Ala 2075	Asp Arg Leu Ile Asp 2080	Lys Leu Lys 2085

Pro Ile Lys Glu Leu Glu Asp Asn Leu Lys Lys Asn Ile Ser Glu  
2090 2095 2100

Ile Lys Glu Leu Ile Asn Gln Ala Arg Lys Gln Ala Asn Ser Ile  
2105 2110 2115

Lys Val Ser Val Ser Ser Gly Gly Asp Cys Val Arg Thr Tyr Arg  
2120 2125 2130

Pro Glu Ile Lys Lys Gly Ser Tyr Asn Asn Ile Val Val His Val  
2135 2140 2145

Lys Thr Ala Val Ala Asp Asn Leu Leu Phe Tyr Leu Gly Ser Ala  
2150 2155 2160

Lys Phe Ile Asp Phe Leu Ala Ile Glu Met Arg Lys Gly Lys Val  
2165 2170 2175

Ser Phe Leu Trp Ile Val Gly Ser Gly Val Gly Arg Val Gly Phe  
2180 2185 2190

Pro Asp Leu Thr Ile Asp Asp Ser Tyr Trp Tyr Arg Ile Glu Ala  
2195 2200 2205

Ser Arg Thr Gly Arg Asn Gly Ser Ile Ser Val Arg Ala Leu Asp  
2210 2215 2220

Gly Pro Lys Ala Ser Met Val Pro Ser Thr Tyr His Ser Val Ser  
2225 2230 2235

Pro Pro Gly Tyr Thr Ile Leu Asp Val Asp Ala Asn Ala Met Leu  
2240 2245 2250

Phe Val Gly Gly Leu Thr Gly Lys Ile Lys Lys Ala Asp Ala Val  
2255 2260 2265

Arg Val Ile Thr Phe Thr Gly Cys Met Gly Glu Thr Tyr Phe Asp

2270

2275

2280

Asn Lys Pro Ile Gly Leu Trp Asn Phe Arg Glu Lys Glu Gly Asp  
2285 2290 2295

Cys Lys Gly Cys Thr Val Ser Pro Gln Val Glu Asp Ser Glu Gly  
2300 2305 2310

Thr Ile Gln Phe Asp Gly Glu Gly Tyr Ala Leu Val Ser Arg Pro  
2315 2320 2325

Ile Arg Trp Tyr Pro Asn Ile Ser Thr Val Met Phe Lys Phe Arg  
2330 2335 2340

Thr Phe Ser Ser Ser Ala Leu Leu Met Tyr Leu Ala Thr Arg Asp  
2345 2350 2355

Leu Lys Asp Phe Met Ser Val Glu Leu Ser Asp Gly His Val Lys  
2360 2365 2370

Val Ser Tyr Asp Leu Gly Ser Gly Met Thr Ser Val Val Ser Asn  
2375 2380 2385

Gln Asn His Asn Asp Gly Lys Trp Lys Ala Phe Thr Leu Ser Arg  
2390 2395 2400

Ile Gln Lys Gln Ala Asn Ile Ser Ile Val Asp Ile Asp Ser Asn  
2405 2410 2415

Gln Glu Glu Asn Val Ala Thr Ser Ser Ser Gly Asn Asn Phe Gly  
2420 2425 2430

Leu Asp Leu Lys Ala Asp Asp Lys Ile Tyr Phe Gly Gly Leu Pro  
2435 2440 2445

Thr Leu Arg Asn Leu Ser Met Lys Ala Arg Pro Glu Val Asn Val  
2450 2455 2460

Lys Lys Tyr Ser Gly Cys Leu Lys Asp Ile Glu Ile Ser Arg Thr  
 2465 2470 2475

Pro Tyr Asn Ile Leu Ser Ser Pro Asp Tyr Val Gly Val Thr Lys  
 2480 2485 2490

Gly Cys Ser Leu Glu Asn Val Asn Thr Val Ser Phe Pro Lys Pro  
 2495 2500 2505

Gly Phe Val Glu Leu Ala Ala Val Ser Ile Asp Val Gly Thr Glu  
 2510 2515 2520

Ile Asn Leu Ser Phe Ser Thr Arg Asn Glu Ser Gly Ile Ile Leu  
 2525 2530 2535

Leu Gly Ser Gly Gly Thr Leu Thr Pro Pro Arg Arg Lys Arg Arg  
 2540 2545 2550

Gln Thr Thr Gln Ala Tyr Tyr Ala Ile Phe Leu Asn Lys Gly Arg  
 2555 2560 2565

Leu Glu Val His Leu Ser Ser Gly Thr Arg Thr Met Arg Lys Ile  
 2570 2575 2580

Val Ile Lys Pro Glu Pro Asn Leu Phe His Asp Gly Arg Glu His  
 2585 2590 2595

Ser Val His Val Glu Arg Thr Arg Gly Ile Phe Thr Val Gln Ile  
 2600 2605 2610

Asp Glu Asp Arg Arg His Ile Gln Asn Leu Thr Glu Glu Gln Pro  
 2615 2620 2625

Ile Glu Val Lys Lys Leu Phe Val Gly Gly Ala Pro Pro Glu Phe  
 2630 2635 2640

Gln Pro Ser Pro Leu Arg Asn Ile Pro Ala Phe Gln Gly Cys Val

2645

2650

2655

Trp Asn Leu Val Ile Asn Ser Ile Pro Met Asp Phe Ala Gln Pro  
2660 2665 2670

Ile Ala Phe Lys Asn Ala Asp Ile Gly Arg Cys Thr Tyr Gln Lys  
2675 2680 2685

Pro Arg Glu Asp Glu Ser Glu Ala Val Pro Ala Glu Val Ile Val  
2690 2695 2700

Gln Pro Gln Ser Val Pro Thr Pro Ala Phe Pro Phe Pro Val Pro  
2705 2710 2715

Thr Met Val His Gly Pro Cys Val Ala Glu Ser Glu Pro Ala Leu  
2720 2725 2730

Leu Thr Gly Ser Lys Gln Phe Gly Leu Ser Arg Asn Ser His Ile  
2735 2740 2745

Ala Ile Val Phe Asp Asp Thr Lys Val Lys Asn Arg Leu Thr Ile  
2750 2755 2760

Glu Leu Glu Val Arg Thr Glu Ala Glu Ser Gly Leu Leu Phe Tyr  
2765 2770 2775

Met Gly Arg Ile Asn His Ala Asp Phe Gly Thr Val Gln Leu Arg  
2780 2785 2790

Asn Gly Phe Pro Phe Phe Ser Tyr Asp Leu Gly Ser Gly Ser Thr  
2795 2800 2805

Arg Thr Met Ile Pro Thr Lys Ile Asn Asp Gly Gln Trp His Lys  
2810 2815 2820

Ile Lys Ile Val Arg Val Lys Gln Glu Gly Ile Leu Tyr Val Asp  
2825 2830 2835

Asp Ala Ser Ser Gln Thr Ile Ser Pro Lys Lys Ala Asp Ile Leu  
2840 2845 2850

Asp Val Gly Gly Ile Leu Tyr Val Gly Gly Leu Pro Ile Asn Tyr  
2855 2860 2865

Thr Thr Arg Arg Ile Gly Pro Val Thr Tyr Ser Leu Asp Gly Cys  
2870 2875 2880

Val Arg Asn Leu His Met Glu Gln Ala Pro Val Asp Leu Asp Gln  
2885 2890 2895

Pro Thr Ser Ser Phe His Val Gly Thr Cys Phe Ala Asn Ala Glu  
2900 2905 2910

Ser Gly Thr Tyr Phe Asp Gly Thr Gly Phe Gly Lys Ala Val Gly  
2915 2920 2925

Gly Phe Ile Val Gly Leu Asp Leu Leu Val Glu Phe Glu Phe Arg  
2930 2935 2940

Thr Thr Arg Pro Thr Gly Val Leu Leu Gly Ile Ser Ser Gln Lys  
2945 2950 2955

Met Asp Gly Met Gly Ile Glu Met Ile Asp Glu Lys Leu Met Phe  
2960 2965 2970

His Val Asp Asn Gly Ala Gly Arg Phe Thr Ala Ile Tyr Asp Ala  
2975 2980 2985

Glu Ile Pro Gly His Met Cys Asn Gly Gln Trp Tyr Lys Val Thr  
2990 2995 3000

Ala Lys Lys Ile Lys Asn Arg Leu Glu Leu Val Val Asp Gly Asn  
3005 3010 3015

Gln Val Asp Ala Gln Ser Pro Asn Ser Ala Ser Thr Ser Ala Asp  
3020 3025 3030

Thr Asn Asp Pro Val Phe Val Gly Gly Phe Pro Gly Gly Leu Asn  
3035 3040 3045

Gln Phe Gly Leu Thr Thr Asn Ile Arg Phe Arg Gly Cys Ile Arg  
3050 3055 3060

Ser Leu Lys Leu Thr Lys Gly Thr Ala Asn Arg Trp Arg Leu Ile  
3065 3070 3075

Leu Pro Arg Pro Trp Asn  
3080

<210> 7  
<211> 5583  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<220>  
<221> CDS  
<222> (42)..(5441)  
<223> laminin, beta 2

<400> 7  
ccacgcgtcc gggacaccag cccagtagcc acacgggtcgg g atg gag tgg gcc tca 56  
Met Glu Trp Ala Ser  
1 5

gga gaa cca ggg agg ggc agg cag gga cag cct ttg cca tgg gaa ctt 104  
Gly Glu Pro Gly Arg Gly Arg Gln Gly Gln Pro Leu Pro Trp Glu Leu  
10 15 20

cgc ttg ggc cta ctt cta agt gtg ctg gct gcc aca ttg gcc cag gcc 152  
Arg Leu Gly Leu Leu Leu Ser Val Leu Ala Ala Thr Leu Ala Gln Ala  
25 30 35

ccg tcc ttg gat gta cct ggc tgt tct cga gga agc tgc tat cca gcc 200  
Pro Ser Leu Asp Val Pro Gly Cys Ser Arg Gly Ser Cys Tyr Pro Ala  
40 45 50

acc ggt gac ctg ttg gtg ggc cgt gcg gac aga ctg acg gcc tca tcc 248  
Thr Gly Asp Leu Leu Val Gly Arg Ala Asp Arg Leu Thr Ala Ser Ser



55	60	65	
acg tgt ggc ttg cat agc cct caa ccc tac tgt att gtc agt cac ctg Thr Cys Gly Leu His Ser Pro Gln Pro Tyr Cys Ile Val Ser His Leu 70 75 80 85			296
cag gac gaa aag aag tgt ttc ctg tgt gac tcc cga cgt ccc ttc tct Gln Asp Glu Lys Lys Cys Phe Leu Cys Asp Ser Arg Arg Pro Phe Ser 90 95 100			344
gct cga gac aac cca aat agt cat cgg atc cag aat gta gtc acc agc Ala Arg Asp Asn Pro Asn Ser His Arg Ile Gln Asn Val Val Thr Ser 105 110 115			392
ttt gcg cca caa cgc cgg acg gcc tgg tgg caa tcg gag aac ggg gtt Phe Ala Pro Gln Arg Arg Thr Ala Trp Trp Gln Ser Glu Asn Gly Val 120 125 130			440
cca atg gtc acc atc caa ctg gac ctg gaa gct gag ttt cat ttc acc Pro Met Val Thr Ile Gln Leu Asp Leu Glu Ala Glu Phe His Phe Thr 135 140 145			488
cac ctc att atg acg ttc aag acg ttc cgg cct gct gct atg ctg gtg His Leu Ile Met Thr Phe Lys Thr Phe Arg Pro Ala Ala Met Leu Val 150 155 160 165			536
gag cgt tct gca gac ttt ggc cgc acc tgg cac gtg tac cga tat ttt Glu Arg Ser Ala Asp Phe Gly Arg Thr Trp His Val Tyr Arg Tyr Phe 170 175 180			584
tcc tat gac tgc ggg gct gac ttc ccg gga atc cca ctg gcc ccg cca Ser Tyr Asp Cys Gly Ala Asp Phe Pro Gly Ile Pro Leu Ala Pro Pro 185 190 195			632
cgt cgc tgg gat gat gta gtg tgt gag tcc cgc tac tca gaa atc gag Arg Arg Trp Asp Asp Val Val Cys Glu Ser Arg Tyr Ser Glu Ile Glu 200 205 210			680
ccg tct acg gaa ggc gag gtc atc tat cgt gtg ctg gac cct gct att Pro Ser Thr Glu Gly Glu Val Ile Tyr Arg Val Leu Asp Pro Ala Ile 215 220 225			728
cct atc cca gac ccc tac agc tca cgg att cag aac ctg ttg aag atc Pro Ile Pro Asp Pro Tyr Ser Ser Arg Ile Gln Asn Leu Leu Lys Ile 230 235 240 245			776
acc aac cta cga gtg aac tta acc cgg ctt cac aca ctg gga gac aac Thr Asn Leu Arg Val Asn Leu Thr Arg Leu His Thr Leu Gly Asp Asn 250 255 260			824

ttg ctt gac cca cgg agg gag atc cgg gaa aaa tac tat tat gct ctc Leu Leu Asp Pro Arg Arg Glu Ile Arg Glu Lys Tyr Tyr Tyr Ala Leu 265 270 275	872
tat gaa ctt gtc atc cgt ggc aac tgc ttc tgc tat ggc cac gcc tca Tyr Glu Leu Val Ile Arg Gly Asn Cys Phe Cys Tyr Gly His Ala Ser 280 285 290	920
cag tgt gcg cct gca cca ggg gcg ccg gcc cat gct gag ggc atg gta Gln Cys Ala Pro Ala Pro Gly Ala Pro Ala His Ala Glu Gly Met Val 295 300 305	968
cac gga gcc tgt atc tgc aag cac aat act cgt gga ctc aac tgt gag His Gly Ala Cys Ile Cys Lys His Asn Thr Arg Gly Leu Asn Cys Glu 310 315 320 325	1016
cag tgt cag gat ttc tat cag gac ctt ccc tgg cac cct gca gag gac Gln Cys Gln Asp Phe Tyr Gln Asp Leu Pro Trp His Pro Ala Glu Asp 330 335 340	1064
ggc cat act cac gcc tgt cgg aag tgt gag tgc aac ggg cat act cat Gly His Thr His Ala Cys Arg Lys Cys Glu Cys Asn Gly His Thr His 345 350 355	1112
agc tgc cac ttt gac atg gct gtc tac ctg gca tct gga aat gta agt Ser Cys His Phe Asp Met Ala Val Tyr Leu Ala Ser Gly Asn Val Ser 360 365 370	1160
gga ggc gta tgc gat ggg tgt cag cac aac aca gct ggg cgc cat tgt Gly Gly Val Cys Asp Gly Cys Gln His Asn Thr Ala Gly Arg His Cys 375 380 385	1208
gag ttc tgc cgg ccc ttc ttc tac cgt gac ccc acc aag gac atg cgg Glu Phe Cys Arg Pro Phe Phe Tyr Arg Asp Pro Thr Lys Asp Met Arg 390 395 400 405	1256
gac cca gct gtg tgc cgt cct tgt gac tgt gac cct atg ggt tct caa Asp Pro Ala Val Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp Pro Met Gly Ser Gln 410 415 420	1304
gat ggt ggt cgc tgt gat tct cat gat gac cct gtg cta gga ctg gtc Asp Gly Gly Arg Cys Asp Ser His Asp Asp Pro Val Leu Gly Leu Val 425 430 435	1352
tca ggc cag tgt cgc tgc aaa gaa cac gtg gtt ggc act cgc tgc cag Ser Gly Gln Cys Arg Cys Lys Glu His Val Val Gly Thr Arg Cys Gln 440 445 450	1400
caa tgc cgt gat ggc ttc ttt gga ctt agt gcc agt gac cct cga ggg Gln Cys Arg Asp Gly Phe Phe Gly Leu Ser Ala Ser Asp Pro Arg Gly	1448

455	460	465	
tgc cag cgt tgc cag tgt aat tca cgg ggc aca gtg cct ggg agc tcc			1496
Cys Gln Arg Cys Gln Cys Asn Ser Arg Gly Thr Val Pro Gly Ser Ser			
470	475	480	485
cct tgt gac tcc agt agt gga acc tgt ttc tgc aag cgt ctg gtg acc			1544
Pro Cys Asp Ser Ser Ser Gly Thr Cys Phe Cys Lys Arg Leu Val Thr			
	490	495	500
gga cat ggc tgt gac cgc tgt ctg cct ggc cac tgg ggc ctg agc cat			1592
Gly His Gly Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly His Trp Gly Leu Ser His			
	505	510	515
gac ctg ctg ggc tgc cgt ccc tgt gac tgt gat gtg ggc ggt gcc ttg			1640
Asp Leu Leu Gly Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp Val Gly Gly Ala Leu			
	520	525	530
gat cct cag tgt gat gag gcc acc ggt cag tgc cgc tgc cgc caa cac			1688
Asp Pro Gln Cys Asp Glu Ala Thr Gly Gln Cys Arg Cys Arg Gln His			
	535	540	545
atg att ggg cgg cgc tgc gaa caa gtg cag cct ggc tac ttc cgg cct			1736
Met Ile Gly Arg Arg Cys Glu Gln Val Gln Pro Gly Tyr Phe Arg Pro			
550	555	560	565
ttt ctg gac cat tta acc tgg gag gct gag gct gcc caa ggg cag ggg			1784
Phe Leu Asp His Leu Thr Trp Glu Ala Glu Ala Ala Gln Gly Gln Gly			
	570	575	580
ctt gag gtg gta gag cgg ctg gtg acc aac cga gag act ccg tcc tgg			1832
Leu Glu Val Val Glu Arg Leu Val Thr Asn Arg Glu Thr Pro Ser Trp			
	585	590	595
act ggc cca ggc ttt gtg cgg ctg cga gaa ggt cag gaa gtg gag ttc			1880
Thr Gly Pro Gly Phe Val Arg Leu Arg Glu Gly Gln Glu Val Glu Phe			
	600	605	610
ctg gtg acc tct ttg cct agg gcc atg gac tat gac ctg cta ctg cgc			1928
Leu Val Thr Ser Leu Pro Arg Ala Met Asp Tyr Asp Leu Leu Leu Arg			
	615	620	625
tgg gag ccc cag gtc cct gag caa tgg gca gag ctg gaa ctg atg gtg			1976
Trp Glu Pro Gln Val Pro Glu Gln Trp Ala Glu Leu Glu Leu Met Val			
630	635	640	645
cag cgt ccg ggg cct gtg tct gct cac agt ccg tgc ggg cat gtg ctg			2024
Gln Arg Pro Gly Pro Val Ser Ala His Ser Pro Cys Gly His Val Leu			
	650	655	660

cct aag gat gac cgc att cag ggg atg ctt cac cca aac acc agg ttt 2072  
 Pro Lys Asp Asp Arg Ile Gln Gly Met Leu His Pro Asn Thr Arg Phe  
 665 670 675

ttg gtg ttt ccc aga cct gtc tgc ctt gag cct ggc atc tcc tac aag 2120  
 Leu Val Phe Pro Arg Pro Val Cys Leu Glu Pro Gly Ile Ser Tyr Lys  
 680 685 690

ctg aag ctg aaa ctg atc gga aca ggg gga cga gcc cag cct gaa acc 2168  
 Leu Lys Leu Lys Leu Ile Gly Thr Gly Gly Arg Ala Gln Pro Glu Thr  
 695 700 705

tcc tac tct gga tta ctc att gac tcg ctg gtc ctg cag ccc cac gtc 2216  
 Ser Tyr Ser Gly Leu Leu Ile Asp Ser Leu Val Leu Gln Pro His Val  
 710 715 720 725

ttg gtg cta gag atg ttt agt ggg ggc gat gct gct gct ctg gag cgc 2264  
 Leu Val Leu Glu Met Phe Ser Gly Gly Asp Ala Ala Ala Leu Glu Arg  
 730 735 740

cgt acc acc ttt gaa cgc tac cgc tgc cat gag gaa ggt ctg atg ccc 2312  
 Arg Thr Thr Phe Glu Arg Tyr Arg Cys His Glu Glu Gly Leu Met Pro  
 745 750 755

agc aag gcc cct cta tct gag acc tgt gcc ccc ctc ctc atc agc gtg 2360  
 Ser Lys Ala Pro Leu Ser Glu Thr Cys Ala Pro Leu Leu Ile Ser Val  
 760 765 770

tcc gcc ttg atc tac aat ggc gcc ttg cca tgt cag tgt gac cct caa 2408  
 Ser Ala Leu Ile Tyr Asn Gly Ala Leu Pro Cys Gln Cys Asp Pro Gln  
 775 780 785

ggc tca ctg agt tct gaa tgc agt cct cac ggt ggc cag tgc cgg tgc 2456  
 Gly Ser Leu Ser Ser Glu Cys Ser Pro His Gly Gly Gln Cys Arg Cys  
 790 795 800 805

aaa cct gga gtg gtt gga cgc cgt tgt gat gtc tgt gct act ggc tac 2504  
 Lys Pro Gly Val Val Gly Arg Arg Cys Asp Val Cys Ala Thr Gly Tyr  
 810 815 820

tat ggc ttt ggc cct gca ggc tgt caa gcc tgc cag tgt agt cct gat 2552  
 Tyr Gly Phe Gly Pro Ala Gly Cys Gln Ala Cys Gln Cys Ser Pro Asp  
 825 830 835

gga gca ctc agt gcc ctc tgt gaa ggg act agt gga cag tgc ccc tgc 2600  
 Gly Ala Leu Ser Ala Leu Cys Glu Gly Thr Ser Gly Gln Cys Pro Cys  
 840 845 850

cga cct ggt gcc ttt ggt ctt cgc tgt gac cac tgt caa cgt ggc cag 2648  
 Arg Pro Gly Ala Phe Gly Leu Arg Cys Asp His Cys Gln Arg Gly Gln

855	860	865	
tgg gga ttc cct aat tgc cgg ccg tgt gtc tgc aat ggg cgt gcg gat			2696
Trp Gly Phe Pro Asn Cys Arg Pro Cys Val Cys Asn Gly Arg Ala Asp			
870	875	880	885
gag tgt gat acc cac aca ggc gct tgc ctg ggc tgc cgt gat tac acg			2744
Glu Cys Asp Thr His Thr Gly Ala Cys Leu Gly Cys Arg Asp Tyr Thr			
	890	895	900
ggg ggc gag cac tgt gaa agg tgc att gct ggt ttt cat ggg gac cca			2792
Gly Gly Glu His Cys Glu Arg Cys Ile Ala Gly Phe His Gly Asp Pro			
	905	910	915
cgg ctg cca tat ggg ggc cag tgc cgg cct tgt ccc tgc cct gaa ggc			2840
Arg Leu Pro Tyr Gly Gly Gln Cys Arg Pro Cys Pro Cys Pro Glu Gly			
	920	925	930
cct ggg agc cag cga cac ttt gct act tct tgc cac cgg gat gga tat			2888
Pro Gly Ser Gln Arg His Phe Ala Thr Ser Cys His Arg Asp Gly Tyr			
	935	940	945
tcc cag caa att gtg tgc cag tgt cga gaa ggc tac aca ggg ctt cgg			2936
Ser Gln Gln Ile Val Cys Gln Cys Arg Glu Gly Tyr Thr Gly Leu Arg			
950	955	960	965
tgt gaa gct tgt gcc ccc ggg cac ttt ggg gac cca tca aag cca ggt			2984
Cys Glu Ala Cys Ala Pro Gly His Phe Gly Asp Pro Ser Lys Pro Gly			
	970	975	980
ggc agg tgc caa ctg tgt gag tgc agt gga aac att gat ccc atg gac			3032
Gly Arg Cys Gln Leu Cys Glu Cys Ser Gly Asn Ile Asp Pro Met Asp			
	985	990	995
cct gat gcc tgt gat ccc cac acg ggg caa tgc ttg cgt tgt tta			3077
Pro Asp Ala Cys Asp Pro His Thr Gly Gln Cys Leu Arg Cys Leu			
	1000	1005	1010
cac aac aca gag ggg ccc cac tgt ggc tat tgc aag cct ggc ttc			3122
His Asn Thr Glu Gly Pro His Cys Gly Tyr Cys Lys Pro Gly Phe			
	1015	1020	1025
cat ggg caa gct gcc cga cag agc tgt cac cgc tgt acc tgc aac			3167
His Gly Gln Ala Ala Arg Gln Ser Cys His Arg Cys Thr Cys Asn			
	1030	1035	1040
ctt ctg ggc aca gat ccc agg cgg tgc cca tct acc gac ctg tgc			3212
Leu Leu Gly Thr Asp Pro Arg Arg Cys Pro Ser Thr Asp Leu Cys			
	1045	1050	1055

cat tgt gac cca agc act ggg cag tgc cca tgc ctt ccc cat gtc His Cys Asp Pro Ser Thr Gly Gln Cys Pro Cys Leu Pro His Val 1060 1065 1070	3257
caa ggc ctc aac tgt gac cat tgt gcc ccc aac ttt tgg aac ttc Gln Gly Leu Asn Cys Asp His Cys Ala Pro Asn Phe Trp Asn Phe 1075 1080 1085	3302
acc agt ggc cgt ggc tgc cag cct tgt gct tgt cac cca agc cgg Thr Ser Gly Arg Gly Cys Gln Pro Cys Ala Cys His Pro Ser Arg 1090 1095 1100	3347
gcc aga ggc cct acc tgc aat gag ttc aca ggg cag tgt cac tgt Ala Arg Gly Pro Thr Cys Asn Glu Phe Thr Gly Gln Cys His Cys 1105 1110 1115	3392
cat gct ggc ttt ggt ggg agg act tgt tct gag tgc caa gag ctc His Ala Gly Phe Gly Gly Arg Thr Cys Ser Glu Cys Gln Glu Leu 1120 1125 1130	3437
tac tgg gga gac cct ggt ctg cag tgc cgt gcc tgt gac tgt gat Tyr Trp Gly Asp Pro Gly Leu Gln Cys Arg Ala Cys Asp Cys Asp 1135 1140 1145	3482
cct aga gga ata gac aaa cct cag tgt cat cgt tcc aca ggc cac Pro Arg Gly Ile Asp Lys Pro Gln Cys His Arg Ser Thr Gly His 1150 1155 1160	3527
tgt agc tgc cgc cca ggc gtg tct ggt gtg cgc tgt gac cag tgt Cys Ser Cys Arg Pro Gly Val Ser Gly Val Arg Cys Asp Gln Cys 1165 1170 1175	3572
gct cgt ggc ttc tca ggg gtt ttt cct gct tgt cac ccc tgc cac Ala Arg Gly Phe Ser Gly Val Phe Pro Ala Cys His Pro Cys His 1180 1185 1190	3617
gct tgc ttt gga gac tgg gat cgt gtg gta cag gac ctg gct gct Ala Cys Phe Gly Asp Trp Asp Arg Val Val Gln Asp Leu Ala Ala 1195 1200 1205	3662
cgg acg cgg cgc ctg gag cag tgg gct cag gag ttg cag caa aca Arg Thr Arg Arg Leu Glu Gln Trp Ala Gln Glu Leu Gln Gln Thr 1210 1215 1220	3707
gga gtg ctg ggt gcc ttt gag agc agc ttt ttg aac atg cag ggg Gly Val Leu Gly Ala Phe Glu Ser Ser Phe Leu Asn Met Gln Gly 1225 1230 1235	3752
aag cta ggc atg gtg cag gcc att atg agt gcc cgc aat gcc tca Lys Leu Gly Met Val Gln Ala Ile Met Ser Ala Arg Asn Ala Ser 1240 1245 1250	3797

1240	1245	1250	
gcc gcc tct acg gcg aag ctt gta gag gcc aca gag gga cta cgt			3842
Ala Ala Ser Thr Ala Lys Leu Val Glu Ala Thr Glu Gly Leu Arg			
1255	1260	1265	
cat gaa atc ggg aag acc acc gag cgc ctg act cag tta gaa gca			3887
His Glu Ile Gly Lys Thr Thr Glu Arg Leu Thr Gln Leu Glu Ala			
1270	1275	1280	
gag cta aca gct gtg cag gat gag aac ttc aat gcc aac cat gca			3932
Glu Leu Thr Ala Val Gln Asp Glu Asn Phe Asn Ala Asn His Ala			
1285	1290	1295	
ctc agt ggt ctg gag aga gac ggg ctt gcg ctt aat ctc acc ctg			3977
Leu Ser Gly Leu Glu Arg Asp Gly Leu Ala Leu Asn Leu Thr Leu			
1300	1305	1310	
agg cag ctg gat cag cat ctg gag atc ctc aaa cat tca aat ttc			4022
Arg Gln Leu Asp Gln His Leu Glu Ile Leu Lys His Ser Asn Phe			
1315	1320	1325	
tta ggt gcc tat gac agc atc cga cat gcc cac agc cag tcc aca			4067
Leu Gly Ala Tyr Asp Ser Ile Arg His Ala His Ser Gln Ser Thr			
1330	1335	1340	
gag gca gag cgc cgt gcc aac gcc tcc acc ttt gca gta ccc agc			4112
Glu Ala Glu Arg Arg Ala Asn Ala Ser Thr Phe Ala Val Pro Ser			
1345	1350	1355	
cct gtg agc aac tca gca gat acc cgg cgt cgg acg gaa gtg cta			4157
Pro Val Ser Asn Ser Ala Asp Thr Arg Arg Arg Thr Glu Val Leu			
1360	1365	1370	
atg ggt gcc caa aaa gaa aac ttc aac cgc caa cat ttg gcc aac			4202
Met Gly Ala Gln Lys Glu Asn Phe Asn Arg Gln His Leu Ala Asn			
1375	1380	1385	
cag cag gca ctg gga cgg ctc tct gca cat gcc cac acc ctg agc			4247
Gln Gln Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala His Ala His Thr Leu Ser			
1390	1395	1400	
ctg acg ggc ata aat gag ttg gtg tgt ggg gca cca ggg gac gca			4292
Leu Thr Gly Ile Asn Glu Leu Val Cys Gly Ala Pro Gly Asp Ala			
1405	1410	1415	
ccc tgt gcc acc agc cct tgt ggg ggt gcc gga tgt cgg gat gaa			4337
Pro Cys Ala Thr Ser Pro Cys Gly Gly Ala Gly Cys Arg Asp Glu			
1420	1425	1430	

gat ggg cag	ccc cgt tgt ggt ggc	ctc ggt tgc agt ggg	gca gca	4382
Asp Gly Gln	Pro Arg Cys Gly Gly	Leu Gly Cys Ser Gly	Ala Ala	
1435	1440	1445		
gcc acg gca	gat cta gcg ctg ggc	cgg gct cgg cac acg	cag gca	4427
Ala Thr Ala	Asp Leu Ala Leu Gly	Arg Ala Arg His Thr	Gln Ala	
1450	1455	1460		
gag ctg cag	cgg gca ctg gta gaa	ggt ggc ggc atc ctc	agc cgg	4472
Glu Leu Gln	Arg Ala Leu Val Glu	Gly Gly Gly Ile Leu	Ser Arg	
1465	1470	1475		
gtg tct gag	act cgt cgg cag gca	gaa gag gca cag cag	cga gca	4517
Val Ser Glu	Thr Arg Arg Gln Ala	Glu Glu Ala Gln Gln	Arg Ala	
1480	1485	1490		
cag gca gcc	ctg gac aag gct aat	gct tcc agg ggc cag	gtg gaa	4562
Gln Ala Ala	Leu Asp Lys Ala Asn	Ala Ser Arg Gly Gln	Val Glu	
1495	1500	1505		
cag gcc aat	cag gag ctt cga gaa	ctt atc cag aat gtg	aaa gac	4607
Gln Ala Asn	Gln Glu Leu Arg Glu	Leu Ile Gln Asn Val	Lys Asp	
1510	1515	1520		
ttc ctc agc	cag gag gga gcc gat	cct gac agt att gaa	atg gta	4652
Phe Leu Ser	Gln Glu Gly Ala Asp	Pro Asp Ser Ile Glu	Met Val	
1525	1530	1535		
gcg act cgg	gtg cta gac atc tcc	atc ccg gcc tca ccc	gag cag	4697
Ala Thr Arg	Val Leu Asp Ile Ser	Ile Pro Ala Ser Pro	Glu Gln	
1540	1545	1550		
atc cag cgc	cta gcc agt gag att	gca gaa cgc gtc cga	agc ctg	4742
Ile Gln Arg	Leu Ala Ser Glu Ile	Ala Glu Arg Val Arg	Ser Leu	
1555	1560	1565		
gcc gac gtg	gac aca atc ctg gcc	cat acc atg ggc gac	gtg cgt	4787
Ala Asp Val	Asp Thr Ile Leu Ala	His Thr Met Gly Asp	Val Arg	
1570	1575	1580		
cgg gct gaa	cag cta ctg caa gat	gcg cac cgg gca cgg	agc cgg	4832
Arg Ala Glu	Gln Leu Leu Gln Asp	Ala His Arg Ala Arg	Ser Arg	
1585	1590	1595		
gcc gag ggt	gag aga cag aag gca	gag aca gtc caa gcg	gca ctg	4877
Ala Glu Gly	Glu Arg Gln Lys Ala	Glu Thr Val Gln Ala	Ala Leu	
1600	1605	1610		
gag gag gct	cag agg gca caa gga	gct gct cag ggt gcc	atc tgg	4922
Glu Glu Ala	Gln Arg Ala Gln Gly	Ala Ala Gln Gly Ala	Ile Trp	



1615	1620	1625	
gga gca gtg gtt gac aca caa aac Gly Ala Val Val Asp Thr Gln Asn 1630	aca gag cag acc ctg cag cgg Thr Glu Gln Thr Leu Gln Arg 1635	4967	
gtc cag gag agg atg gca ggt gca Val Gln Glu Arg Met Ala Gly Ala 1645	gag aag tct ctg aac tct gcc Glu Lys Ser Leu Asn Ser Ala 1650	5012	
ggt gag cgg gct cgg caa tta gac Gly Glu Arg Ala Arg Gln Leu Asp 1660	gcc ctc ctg gag gcc ctg aaa Ala Leu Leu Glu Ala Leu Lys 1665	5057	
ctg aaa cgg gca gga aat agc ctg Leu Lys Arg Ala Gly Asn Ser Leu 1675	gca gca tct aca gcg gaa gaa Ala Ala Ser Thr Ala Glu Glu 1680	5102	
aca gca ggc agt gcc cag agc cgt Thr Ala Gly Ser Ala Gln Ser Arg 1690	gcc agg gag gct gag aaa caa Ala Arg Glu Ala Glu Lys Gln 1695	5147	
cta cgg gaa caa gta ggt gac caa Leu Arg Glu Gln Val Gly Asp Gln 1705	tac caa aca gtg agg gcg ttg Tyr Gln Thr Val Arg Ala Leu 1710	5192	
gca gag cgg aag gct gaa ggt gtt Ala Glu Arg Lys Ala Glu Gly Val 1720	ctg gct gca caa gcc agg gca Leu Ala Ala Gln Ala Arg Ala 1725	5237	
gaa caa ctg cgg gat gag gct cgg Glu Gln Leu Arg Asp Glu Ala Arg 1735	gac ctg ttg cag gcc gct cag Asp Leu Leu Gln Ala Ala Gln 1740	5282	
gat aag ctg cag cgg cta cag gag Asp Lys Leu Gln Arg Leu Gln Glu 1750	ctg gag ggc aca tat gag gag Leu Glu Gly Thr Tyr Glu Glu 1755	5327	
aac gag cgt gca ctg gag ggc aaa Asn Glu Arg Ala Leu Glu Gly Lys 1765	gcg gcc cag ctg gat ggg ctg Ala Ala Gln Leu Asp Gly Leu 1770	5372	
gaa gcc agg atg cgc agt gtg ctc Glu Ala Arg Met Arg Ser Val Leu 1780	cag gcc atc aac ttg cag gtc Gln Ala Ile Asn Leu Gln Val 1785	5417	
cag atc tac aac acc tgc cag tga Gln Ile Tyr Asn Thr Cys Gln 1795	ccactcccta gggcctagcc ttgtcgccaa 5471		

gcactgttct gcacacgata gtccgcacat taaagagctc ctggctagca agagctttca 5531  
 ataaacctgt gtgaacctca aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aa 5583

<210> 8  
 <211> 1799  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 8

Met Glu Trp Ala Ser Gly Glu Pro Gly Arg Gly Arg Gln Gly Gln Pro  
 1 5 10 15

Leu Pro Trp Glu Leu Arg Leu Gly Leu Leu Leu Ser Val Leu Ala Ala  
 20 25 30

Thr Leu Ala Gln Ala Pro Ser Leu Asp Val Pro Gly Cys Ser Arg Gly  
 35 40 45

Ser Cys Tyr Pro Ala Thr Gly Asp Leu Leu Val Gly Arg Ala Asp Arg  
 50 55 60

Leu Thr Ala Ser Ser Thr Cys Gly Leu His Ser Pro Gln Pro Tyr Cys  
 65 70 75 80

Ile Val Ser His Leu Gln Asp Glu Lys Lys Cys Phe Leu Cys Asp Ser  
 85 90 95

Arg Arg Pro Phe Ser Ala Arg Asp Asn Pro Asn Ser His Arg Ile Gln  
 100 105 110

Asn Val Val Thr Ser Phe Ala Pro Gln Arg Arg Thr Ala Trp Trp Gln  
 115 120 125

Ser Glu Asn Gly Val Pro Met Val Thr Ile Gln Leu Asp Leu Glu Ala  
 130 135 140

Glu Phe His Phe Thr His Leu Ile Met Thr Phe Lys Thr Phe Arg Pro  
 145 150 155 160

Ala Ala Met Leu Val Glu Arg Ser Ala Asp Phe Gly Arg Thr Trp His  
165 170 175

Val Tyr Arg Tyr Phe Ser Tyr Asp Cys Gly Ala Asp Phe Pro Gly Ile  
180 185 190

Pro Leu Ala Pro Pro Arg Arg Trp Asp Asp Val Val Cys Glu Ser Arg  
195 200 205

Tyr Ser Glu Ile Glu Pro Ser Thr Glu Gly Glu Val Ile Tyr Arg Val  
210 215 220

Leu Asp Pro Ala Ile Pro Ile Pro Asp Pro Tyr Ser Ser Arg Ile Gln  
225 230 235 240

Asn Leu Leu Lys Ile Thr Asn Leu Arg Val Asn Leu Thr Arg Leu His  
245 250 255

Thr Leu Gly Asp Asn Leu Leu Asp Pro Arg Arg Glu Ile Arg Glu Lys  
260 265 270

Tyr Tyr Tyr Ala Leu Tyr Glu Leu Val Ile Arg Gly Asn Cys Phe Cys  
275 280 285

Tyr Gly His Ala Ser Gln Cys Ala Pro Ala Pro Gly Ala Pro Ala His  
290 295 300

Ala Glu Gly Met Val His Gly Ala Cys Ile Cys Lys His Asn Thr Arg  
305 310 315 320

Gly Leu Asn Cys Glu Gln Cys Gln Asp Phe Tyr Gln Asp Leu Pro Trp  
325 330 335

His Pro Ala Glu Asp Gly His Thr His Ala Cys Arg Lys Cys Glu Cys  
340 345 350

Asn Gly His Thr His Ser Cys His Phe Asp Met Ala Val Tyr Leu Ala  
 355 360 365

Ser Gly Asn Val Ser Gly Gly Val Cys Asp Gly Cys Gln His Asn Thr  
 370 375 380

Ala Gly Arg His Cys Glu Phe Cys Arg Pro Phe Phe Tyr Arg Asp Pro  
 385 390 395 400

Thr Lys Asp Met Arg Asp Pro Ala Val Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp  
 405 410 415

Pro Met Gly Ser Gln Asp Gly Gly Arg Cys Asp Ser His Asp Asp Pro  
 420 425 430

Val Leu Gly Leu Val Ser Gly Gln Cys Arg Cys Lys Glu His Val Val  
 435 440 445

Gly Thr Arg Cys Gln Gln Cys Arg Asp Gly Phe Phe Gly Leu Ser Ala  
 450 455 460

Ser Asp Pro Arg Gly Cys Gln Arg Cys Gln Cys Asn Ser Arg Gly Thr  
 465 470 475 480

Val Pro Gly Ser Ser Pro Cys Asp Ser Ser Ser Gly Thr Cys Phe Cys  
 485 490 495

Lys Arg Leu Val Thr Gly His Gly Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly His  
 500 505 510

Trp Gly Leu Ser His Asp Leu Leu Gly Cys Arg Pro Cys Asp Cys Asp  
 515 520 525

Val Gly Gly Ala Leu Asp Pro Gln Cys Asp Glu Ala Thr Gly Gln Cys  
 530 535 540

Arg Cys Arg Gln His Met Ile Gly Arg Arg Cys Glu Gln Val Gln Pro  
 545 550 555 560

Ala Ala Leu Glu Arg Arg Thr Thr Phe Glu Arg Tyr Arg Cys His Glu  
740 745 750

Glu Gly Leu Met Pro Ser Lys Ala Pro Leu Ser Glu Thr Cys Ala Pro  
755 760 765

Leu Leu Ile Ser Val Ser Ala Leu Ile Tyr Asn Gly Ala Leu Pro Cys  
770 775 780

Gln Cys Asp Pro Gln Gly Ser Leu Ser Ser Glu Cys Ser Pro His Gly  
785 790 795 800

Gly Gln Cys Arg Cys Lys Pro Gly Val Val Gly Arg Arg Cys Asp Val  
805 810 815

Cys Ala Thr Gly Tyr Tyr Gly Phe Gly Pro Ala Gly Cys Gln Ala Cys  
820 825 830

Gln Cys Ser Pro Asp Gly Ala Leu Ser Ala Leu Cys Glu Gly Thr Ser  
835 840 845

Gly Gln Cys Pro Cys Arg Pro Gly Ala Phe Gly Leu Arg Cys Asp His  
850 855 860

Cys Gln Arg Gly Gln Trp Gly Phe Pro Asn Cys Arg Pro Cys Val Cys  
865 870 875 880

Asn Gly Arg Ala Asp Glu Cys Asp Thr His Thr Gly Ala Cys Leu Gly  
885 890 895

Cys Arg Asp Tyr Thr Gly Gly Glu His Cys Glu Arg Cys Ile Ala Gly  
900 905 910

Phe His Gly Asp Pro Arg Leu Pro Tyr Gly Gly Gln Cys Arg Pro Cys  
915 920 925

Pro Cys Pro Glu Gly Pro Gly Ser Gln Arg His Phe Ala Thr Ser Cys  
930 935 940

His Arg Asp Gly Tyr Ser Gln Gln Ile Val Cys Gln Cys Arg Glu Gly  
945 950 955 960

Tyr Thr Gly Leu Arg Cys Glu Ala Cys Ala Pro Gly His Phe Gly Asp  
965 970 975

Pro Ser Lys Pro Gly Gly Arg Cys Gln Leu Cys Glu Cys Ser Gly Asn  
980 985 990

Ile Asp Pro Met Asp Pro Asp Ala Cys Asp Pro His Thr Gly Gln Cys  
995 1000 1005

Leu Arg Cys Leu His Asn Thr Glu Gly Pro His Cys Gly Tyr Cys  
1010 1015 1020

Lys Pro Gly Phe His Gly Gln Ala Ala Arg Gln Ser Cys His Arg  
1025 1030 1035

Cys Thr Cys Asn Leu Leu Gly Thr Asp Pro Arg Arg Cys Pro Ser  
1040 1045 1050

Thr Asp Leu Cys His Cys Asp Pro Ser Thr Gly Gln Cys Pro Cys  
1055 1060 1065

Leu Pro His Val Gln Gly Leu Asn Cys Asp His Cys Ala Pro Asn  
1070 1075 1080

Phe Trp Asn Phe Thr Ser Gly Arg Gly Cys Gln Pro Cys Ala Cys  
1085 1090 1095

His Pro Ser Arg Ala Arg Gly Pro Thr Cys Asn Glu Phe Thr Gly  
1100 1105 1110

Gln Cys His Cys His Ala Gly Phe Gly Gly Arg Thr Cys Ser Glu  
1115 1120 1125

Cys Gln Glu Leu Tyr Trp Gly Asp Pro Gly Leu Gln Cys Arg Ala  
1130 1135 1140

Cys Asp Cys Asp Pro Arg Gly Ile Asp Lys Pro Gln Cys His Arg  
1145 1150 1155

Ser Thr Gly His Cys Ser Cys Arg Pro Gly Val Ser Gly Val Arg  
1160 1165 1170

Cys Asp Gln Cys Ala Arg Gly Phe Ser Gly Val Phe Pro Ala Cys  
1175 1180 1185

His Pro Cys His Ala Cys Phe Gly Asp Trp Asp Arg Val Val Gln  
1190 1195 1200

Asp Leu Ala Ala Arg Thr Arg Arg Leu Glu Gln Trp Ala Gln Glu  
1205 1210 1215

Leu Gln Gln Thr Gly Val Leu Gly Ala Phe Glu Ser Ser Phe Leu  
1220 1225 1230

Asn Met Gln Gly Lys Leu Gly Met Val Gln Ala Ile Met Ser Ala  
1235 1240 1245

Arg Asn Ala Ser Ala Ala Ser Thr Ala Lys Leu Val Glu Ala Thr  
1250 1255 1260

Glu Gly Leu Arg His Glu Ile Gly Lys Thr Thr Glu Arg Leu Thr  
1265 1270 1275

Gln Leu Glu Ala Glu Leu Thr Ala Val Gln Asp Glu Asn Phe Asn  
1280 1285 1290

Ala Asn His Ala Leu Ser Gly Leu Glu Arg Asp Gly Leu Ala Leu  
1295 1300 1305

Asn Leu Thr Leu Arg Gln Leu Asp Gln His Leu Glu Ile Leu Lys  
1310 1315 1320

His Ser Asn Phe Leu Gly Ala Tyr Asp Ser Ile Arg His Ala His  
1325 1330 1335



Ser Gln Ser Thr Glu Ala Glu Arg Arg Ala Asn Ala Ser Thr Phe  
1340 1345 1350

Ala Val Pro Ser Pro Val Ser Asn Ser Ala Asp Thr Arg Arg Arg  
1355 1360 1365

Thr Glu Val Leu Met Gly Ala Gln Lys Glu Asn Phe Asn Arg Gln  
1370 1375 1380

His Leu Ala Asn Gln Gln Ala Leu Gly Arg Leu Ser Ala His Ala  
1385 1390 1395

His Thr Leu Ser Leu Thr Gly Ile Asn Glu Leu Val Cys Gly Ala  
1400 1405 1410

Pro Gly Asp Ala Pro Cys Ala Thr Ser Pro Cys Gly Gly Ala Gly  
1415 1420 1425

Cys Arg Asp Glu Asp Gly Gln Pro Arg Cys Gly Gly Leu Gly Cys  
1430 1435 1440

Ser Gly Ala Ala Ala Thr Ala Asp Leu Ala Leu Gly Arg Ala Arg  
1445 1450 1455

His Thr Gln Ala Glu Leu Gln Arg Ala Leu Val Glu Gly Gly Gly  
1460 1465 1470

Ile Leu Ser Arg Val Ser Glu Thr Arg Arg Gln Ala Glu Glu Ala  
1475 1480 1485

Gln Gln Arg Ala Gln Ala Ala Leu Asp Lys Ala Asn Ala Ser Arg  
1490 1495 1500

Gly Gln Val Glu Gln Ala Asn Gln Glu Leu Arg Glu Leu Ile Gln  
1505 1510 1515

Asn Val Lys Asp Phe Leu Ser Gln Glu Gly Ala Asp Pro Asp Ser

1520

1525

1530

Ile Glu Met Val Ala Thr Arg Val Leu Asp Ile Ser Ile Pro Ala  
1535 1540 1545

Ser Pro Glu Gln Ile Gln Arg Leu Ala Ser Glu Ile Ala Glu Arg  
1550 1555 1560

Val Arg Ser Leu Ala Asp Val Asp Thr Ile Leu Ala His Thr Met  
1565 1570 1575

Gly Asp Val Arg Arg Ala Glu Gln Leu Leu Gln Asp Ala His Arg  
1580 1585 1590

Ala Arg Ser Arg Ala Glu Gly Glu Arg Gln Lys Ala Glu Thr Val  
1595 1600 1605

Gln Ala Ala Leu Glu Glu Ala Gln Arg Ala Gln Gly Ala Ala Gln  
1610 1615 1620

Gly Ala Ile Trp Gly Ala Val Val Asp Thr Gln Asn Thr Glu Gln  
1625 1630 1635

Thr Leu Gln Arg Val Gln Glu Arg Met Ala Gly Ala Glu Lys Ser  
1640 1645 1650

Leu Asn Ser Ala Gly Glu Arg Ala Arg Gln Leu Asp Ala Leu Leu  
1655 1660 1665

Glu Ala Leu Lys Leu Lys Arg Ala Gly Asn Ser Leu Ala Ala Ser  
1670 1675 1680

Thr Ala Glu Glu Thr Ala Gly Ser Ala Gln Ser Arg Ala Arg Glu  
1685 1690 1695

Ala Glu Lys Gln Leu Arg Glu Gln Val Gly Asp Gln Tyr Gln Thr

1700

1705

1710

Val Arg Ala Leu Ala Glu Arg Lys Ala Glu Gly Val Leu Ala Ala  
 1715 1720 1725

Gln Ala Arg Ala Glu Gln Leu Arg Asp Glu Ala Arg Asp Leu Leu  
 1730 1735 1740

Gln Ala Ala Gln Asp Lys Leu Gln Arg Leu Gln Glu Leu Glu Gly  
 1745 1750 1755

Thr Tyr Glu Glu Asn Glu Arg Ala Leu Glu Gly Lys Ala Ala Gln  
 1760 1765 1770

Leu Asp Gly Leu Glu Ala Arg Met Arg Ser Val Leu Gln Ala Ile  
 1775 1780 1785

Asn Leu Gln Val Gln Ile Tyr Asn Thr Cys Gln  
 1790 1795

<210> 9  
 <211> 5153  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(1476)  
 <223> laminin 12 gamma 3 chain

<400> 9  
 atg gct gta tcc agg gtc ctg tcc ctc ctg gca acg gtg gca tcg atg 48  
 Met Ala Val Ser Arg Val Leu Ser Leu Leu Ala Thr Val Ala Ser Met  
 1 5 10 15

gcg ctg gtg att cag gag aca cac ttc gcg gca ggc gcg gac atg ggc 96  
 Ala Leu Val Ile Gln Glu Thr His Phe Ala Ala Gly Ala Asp Met Gly  
 20 25 30

tct tgc tac gac ggt gtg gga cgc gca cag cgc tgt ctg cct gag ttc 144  
 Ser Cys Tyr Asp Gly Val Gly Arg Ala Gln Arg Cys Leu Pro Glu Phe  
 35 40 45

gag aac gcg gcg ttc ggc cga cgc gcc gag gcc tcc cac acg tgc gga 192  
 Glu Asn Ala Ala Phe Gly Arg Arg Ala Glu Ala Ser His Thr Cys Gly  
 50 55 60

cgg ccc ccg gag gac ttc tgt cca cac gtg ggg gca cca ggg gct ggg 240  
 Arg Pro Pro Glu Asp Phe Cys Pro His Val Gly Ala Pro Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

cta cag tgc cag cgc tgc gac gat gct gac ccc gga cga cgc cac gac 288  
 Leu Gln Cys Gln Arg Cys Asp Asp Ala Asp Pro Gly Arg Arg His Asp  
 85 90 95

gcc tcc tac ctc aca gac ttc cac agc ccc gat gac agc acc tgg tgg 336  
 Ala Ser Tyr Leu Thr Asp Phe His Ser Pro Asp Asp Ser Thr Trp Trp  
 100 105 110

cag agc cca tcc atg gcc ttc ggg gtg cag tac ccc acc tcg gtt aac 384  
 Gln Ser Pro Ser Met Ala Phe Gly Val Gln Tyr Pro Thr Ser Val Asn  
 115 120 125

ctg acc ttg agc tta ggg aag gcc tat gag att acc tat gtg agg ctg 432  
 Leu Thr Leu Ser Leu Gly Lys Ala Tyr Glu Ile Thr Tyr Val Arg Leu  
 130 135 140

aag ttc cac acc agt cgc cct gag agt ttt gcc atc tac aag cgc acg 480  
 Lys Phe His Thr Ser Arg Pro Glu Ser Phe Ala Ile Tyr Lys Arg Thr  
 145 150 155 160

tac gcc agt ggc ccc tgg gag ccc tac caa tac tac agt gcc tcc tgc 528  
 Tyr Ala Ser Gly Pro Trp Glu Pro Tyr Gln Tyr Tyr Ser Ala Ser Cys  
 165 170 175

cag aaa acc tat ggc cgt cct gag ggc cac tac ctg cga ccg ggc gag 576  
 Gln Lys Thr Tyr Gly Arg Pro Glu Gly His Tyr Leu Arg Pro Gly Glu  
 180 185 190

gat gag agg gtg gcc ttc tgc acc tct gag ttc agt gac atc tcc ccc 624  
 Asp Glu Arg Val Ala Phe Cys Thr Ser Glu Phe Ser Asp Ile Ser Pro  
 195 200 205

ttg aac ggg ggc aac gtg gcc ttc tcc acc ctg gaa ggc cgt ccc agt 672  
 Leu Asn Gly Gly Asn Val Ala Phe Ser Thr Leu Glu Gly Arg Pro Ser  
 210 215 220

gcc tac aac ttt gag gag agc cct gtg ctg cag gag tgg gtc acc agc 720  
 Ala Tyr Asn Phe Glu Glu Ser Pro Val Leu Gln Glu Trp Val Thr Ser  
 225 230 235 240

act gac atc ctg atc tct cta gat cgg ctc aac acg ttt ggg gat gac 768

Thr Asp Ile Leu Ile Ser Leu Asp Arg Leu Asn Thr Phe Gly Asp Asp	
245 250 255	
atc ttc aag gac ccc aga gtg ctc cag tct tac tac tac gct gtg tct	816
Ile Phe Lys Asp Pro Arg Val Leu Gln Ser Tyr Tyr Tyr Ala Val Ser	
260 265 270	
gac ttc tct gtg ggt ggc agg tgc aaa tgc aat ggt cac gcc agt gaa	864
Asp Phe Ser Val Gly Gly Arg Cys Lys Cys Asn Gly His Ala Ser Glu	
275 280 285	
tgc gaa ccc aat gcg gct ggt cag ctg gct tgc cgc tgt cag cac aac	912
Cys Glu Pro Asn Ala Ala Gly Gln Leu Ala Cys Arg Cys Gln His Asn	
290 295 300	
acc aca gga gtg gac tgc gag cgt tgt ctg ccc ttc ttc cag gac cgt	960
Thr Thr Gly Val Asp Cys Glu Arg Cys Leu Pro Phe Phe Gln Asp Arg	
305 310 315 320	
ccg tgg gcc cga ggc acc gcc gag gat gcc aac gag tgt ctg ccc tgc	1008
Pro Trp Ala Arg Gly Thr Ala Glu Asp Ala Asn Glu Cys Leu Pro Cys	
325 330 335	
aac tgc agt ggg cac tct gag gag tgc acg ttt gac agg gag ctc tat	1056
Asn Cys Ser Gly His Ser Glu Glu Cys Thr Phe Asp Arg Glu Leu Tyr	
340 345 350	
cgg agc aca ggc cat ggt ggg cac tgt cag cgg tgc cgt gac cac aca	1104
Arg Ser Thr Gly His Gly Gly His Cys Gln Arg Cys Arg Asp His Thr	
355 360 365	
act ggg cca cac tgt gag cgc tgt gag aag aac tac tac aga tgg tcc	1152
Thr Gly Pro His Cys Glu Arg Cys Glu Lys Asn Tyr Tyr Arg Trp Ser	
370 375 380	
ccg aag aca cca tgc caa ccc tgt gac tgc cac cca gca ggc tct ctg	1200
Pro Lys Thr Pro Cys Gln Pro Cys Asp Cys His Pro Ala Gly Ser Leu	
385 390 395 400	
agt ctc cag tgt gac aac tca ggc gtc tgt ccc tgc aag ccc aca gtg	1248
Ser Leu Gln Cys Asp Asn Ser Gly Val Cys Pro Cys Lys Pro Thr Val	
405 410 415	
act ggc tgg aag tgt gac cgc tgc ctg cct gga ttc cac tca ctc agt	1296
Thr Gly Trp Lys Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly Phe His Ser Leu Ser	
420 425 430	
gag ggc ggc tgc aga ccc tgt gcc tgc aat gtc gcc ggc agc ttg ggc	1344
Glu Gly Gly Cys Arg Pro Cys Ala Cys Asn Val Ala Gly Ser Leu Gly	
435 440 445	

acc tgt gac ccc cgc agt ggg aac tgt ccc tgc aaa gag aat gta gaa 1392  
 Thr Cys Asp Pro Arg Ser Gly Asn Cys Pro Cys Lys Glu Asn Val Glu  
 450 455 460

ggc agc ctg tgt gac aga tgc cgc cct ggg aca ttt aac ctg cag ccc 1440  
 Gly Ser Leu Cys Asp Arg Cys Arg Pro Gly Thr Phe Asn Leu Gln Pro  
 465 470 475 480

cac aat cca gtg ggc tgc agc agc tgc ttc tgt tat ggccactcca 1486  
 His Asn Pro Val Gly Cys Ser Ser Cys Phe Cys Tyr  
 485 490

aggtgtgttc tcctgtctgcc gggttccagg aacaccacat ccgctcagac ttccgccatg 1546  
 gagctgggtgg ctggcagatc agaagcatgg gagtgtccaa gcgtcctctg caatggagcc 1606  
 agagtgggct cctcctgggc ctgcgaggag gggaggaact ctgagcccca aagaagttcc 1666  
 tgggagacca gagactcagc tatggacagc cagtcatact gaccctccaa gtacccccctg 1726  
 gaggctcccc acctcctatt cagctgagac tggagggagc aggcttggct ctgtctctga 1786  
 ggccctccag tctaccagc cctcaggaca ccaggcagcc aagacgagtt cagctccagt 1846  
 tcctcttgca ggagacttct gaggaggcag agtccccact gccaccttc cacttccagc 1906  
 gcctgctttc caatctgact gctctgagca tctggaccag tggccaagga ccgggccatt 1966  
 ctggccaagt gctcttgtgt gaagttcagc tcacatcggc ctggccccag cgtgagcttg 2026  
 cccctccagc ctcttgggtg gagacctgct tatgtcccca gggatacaca ggccagttct 2086  
 gtgaattctg tgctctggga tacaagagag aaatacctca tgggggtccc tatgccaact 2146  
 gcattccctg cacctgcaac cagcatggca cctgtgaccc caacacaggg atctgcctgt 2206  
 gtggccacca caccgagggt ccacctgtg agcgggtgcat gccaggtttc tacggtaacg 2266  
 ccttctcagg ccgtgctgat gattgccagc cctgtccgtg ccctggccaa tcagcctgtg 2326  
 caaccatccc agagagtgga gatgtggtgt gcacacactg ccctcctggt cagagaggac 2386  
 gacgatgcga gagctgcgaa gatggctttt ttggggatcc tctagggtc tctggagctc 2446  
 cccagccctg ccgccgatgc cagtgcagcg ggaacgtgga tctcaatgct gtgggcaact 2506  
 gtgacctca ttctggccac tgcttgcgct gtctgtacaa cacgacaggg gccactgcg 2566  
 agcactgtcg ggagggtttc tacgggagtg ccgtggccac aaggccctg gacaaatgtg 2626

ctccctgcag ctgtgacctg aggggctcag tcagtgagaa gacctgcaac cctgtgactg 2686  
gccagtgtgt ctgcctgcct tatgtctccg ggagggactg cagccgctgc agccctggct 2746  
tctatgacct ccagtctggg aggggctgcc agagctgcaa atgtcaccca cttggatcct 2806  
tggagaataa gtgccacccc aagactggcc agtgtccctg ccgacctggg gtcactggcc 2866  
aagcctgtga cagatgccag ctaggtttct ttggcttctc catcaagggc tgccgagact 2926  
gtaggtgctc cccattgggt gctgcctcat ctgagtcca tgagaacagc acctgtgtgt 2986  
gccggcccg ctttgtgggc tataaatgcg accgctgcca ggacaatttc ttcctcgcgg 3046  
atggcgacac aggctgcaa gagtgtcca cttgctatgc ctagtgaag gaagaggcag 3106  
ccaagctgaa ggccaggttg atgctgatgg aggggtggct tcaaaggtct gactgtggta 3166  
gcccctgggg accactagac attctgcagg gagaagcccc tctgggggat gtctaccaag 3226  
gtcaccacct acttcaagag acccggggga ccttcctgca gcagatgggt ggccctggagg 3286  
attctgtgaa ggccacttgg gagcagttgc aggtgctgag agggcatgta cactgtgccc 3346  
aggctggagc tcagaagacc tgcatccagc tggcagagct ggaggagaca ttgcagtcct 3406  
cagaggagga ggtccttcgt gcagcctcag ctctctcatt tctggcaagt cttcagaaag 3466  
gatccagcac accaccaat tggagtcacc tggcatcaga ggcccagatc cttgccagaa 3526  
gccacaggga cacggccacc aagatcgaag ctacctgga aagggccctg ctcgcctcca 3586  
acgccagcta tgagctcctg aagctgatgg aaggcagagt ggcctcgga gccagcagg 3646  
aactggagga caggtaccag gaggtgcagg cagctcagac tgccctgggc atagctgtgg 3706  
cagaggcgct gccc aaagct gaaaaggcac tggccacggt gaagcaagtc attggtgacg 3766  
cagccccaca tctaggcttg ctggtcaccc ctgaagcaat gaacttcaa gccaggggcc 3826  
tgagctggaa agtgaaggcc ctggagcaga agctggagca gaaggagccc gaggtgggcc 3886  
agtctgtggg agccctgcag gtggaggctg gaagagcctt ggagaagatg gagcccttta 3946  
tgcagctacg caataagacc acagctgcct tcacacgggc ttcctcagct gtgcaagctg 4006  
ccaaggtgac cgtcatagga gcagagaccc tgctagctga cctagaggga atgaagctga 4066  
ggtctcctct acccaaggag caggcagcgc tgaagaagaa agcaggcagc atcaggacca 4126

ggctcctgga ggacacaaag aggaagacca agcatgcaga gaggatgctg ggaaatgctg 4186  
 cctctctctc ctccagcacc aagaagaaaa gcaaagaagc agaactgatg tctaaggaca 4246  
 atgccaagct ctccagagct ttgctgaggg aaggcaagca gggctaccgt catgccagcc 4306  
 gactcgccag ccagacccag gccacactcc gtcgggcctc tcgcctgctg ctgacctcag 4366  
 aagcacacaa gcaggagctg gaggaagcta aacaggtgac ctctgggctg agcactgtgg 4426  
 agcgccaggt ccgagagtct cggatctcct tggagaagga caccaaggct ctgtcagagc 4486  
 tgcttgtgaa gctgggggtcc ctgggtgtcc accaagcccc tgctcagacc ctgaacgaga 4546  
 cccagcgggc actagaaagc ttgaggctgc agctggattc ccacggagcc ctgcatcaca 4606  
 aactgaggca gctggaggaa gagtctgctc gacaggagct gcagattcag agctttgagg 4666  
 acgaccttgc tgagatccgc gctgacaagc acaacttgga gaccattctg agcagtctgc 4726  
 cagagaactg tgccagctag accctggtac accctcccca ccctgccgtt tcctgtccac 4786  
 tccctgtagg tgtcccaggt ctgcctgtcg tatgttcacg tgaatgcttg tttgctgggtg 4846  
 catcttcggt ctgagcagga gtgaatacat gtcacacct ccacagatga ccctgtatgt 4906  
 agtcctcagt gtgtactctc taaacgtgca tcagcataca caccacagta tttgcacata 4966  
 tgtgtatgtg atgcactgat gtgttaagac cacctgtgtg catgcacaca tatgagagtc 5026  
 tagagctgtg gagagcagtc ctgagcttgg cacatccaca ttctgggtggg ttctgtctat 5086  
 gaatatcctg caggatgaca catctacacc tcctcagaat caggccaac aggtgtactc 5146  
 gagctga 5153

&lt;210&gt; 10

&lt;211&gt; 492

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 10

Met Ala Val Ser Arg Val Leu Ser Leu Leu Ala Thr Val Ala Ser Met  
 1 5 10 15

Ala Leu Val Ile Gln Glu Thr His Phe Ala Ala Gly Ala Asp Met Gly

出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 3 6 6 0



20

25

30

Ser Cys Tyr Asp Gly Val Gly Arg Ala Gln Arg Cys Leu Pro Glu Phe  
 35 40 45

Glu Asn Ala Ala Phe Gly Arg Arg Ala Glu Ala Ser His Thr Cys Gly  
 50 55 60

Arg Pro Pro Glu Asp Phe Cys Pro His Val Gly Ala Pro Gly Ala Gly  
 65 70 75 80

Leu Gln Cys Gln Arg Cys Asp Asp Ala Asp Pro Gly Arg Arg His Asp  
 85 90 95

Ala Ser Tyr Leu Thr Asp Phe His Ser Pro Asp Asp Ser Thr Trp Trp  
 100 105 110

Gln Ser Pro Ser Met Ala Phe Gly Val Gln Tyr Pro Thr Ser Val Asn  
 115 120 125

Leu Thr Leu Ser Leu Gly Lys Ala Tyr Glu Ile Thr Tyr Val Arg Leu  
 130 135 140

Lys Phe His Thr Ser Arg Pro Glu Ser Phe Ala Ile Tyr Lys Arg Thr  
 145 150 155 160

Tyr Ala Ser Gly Pro Trp Glu Pro Tyr Gln Tyr Tyr Ser Ala Ser Cys  
 165 170 175

Gln Lys Thr Tyr Gly Arg Pro Glu Gly His Tyr Leu Arg Pro Gly Glu  
 180 185 190

Asp Glu Arg Val Ala Phe Cys Thr Ser Glu Phe Ser Asp Ile Ser Pro  
 195 200 205

Leu Asn Gly Gly Asn Val Ala Phe Ser Thr Leu Glu Gly Arg Pro Ser  
 210 215 220

Ala Tyr Asn Phe Glu Glu Ser Pro Val Leu Gln Glu Trp Val Thr Ser  
225 230 235 240

Thr Asp Ile Leu Ile Ser Leu Asp Arg Leu Asn Thr Phe Gly Asp Asp  
245 250 255

Ile Phe Lys Asp Pro Arg Val Leu Gln Ser Tyr Tyr Tyr Ala Val Ser  
260 265 270

Asp Phe Ser Val Gly Gly Arg Cys Lys Cys Asn Gly His Ala Ser Glu  
275 280 285

Cys Glu Pro Asn Ala Ala Gly Gln Leu Ala Cys Arg Cys Gln His Asn  
290 295 300

Thr Thr Gly Val Asp Cys Glu Arg Cys Leu Pro Phe Phe Gln Asp Arg  
305 310 315 320

Pro Trp Ala Arg Gly Thr Ala Glu Asp Ala Asn Glu Cys Leu Pro Cys  
325 330 335

Asn Cys Ser Gly His Ser Glu Glu Cys Thr Phe Asp Arg Glu Leu Tyr  
340 345 350

Arg Ser Thr Gly His Gly Gly His Cys Gln Arg Cys Arg Asp His Thr  
355 360 365

Thr Gly Pro His Cys Glu Arg Cys Glu Lys Asn Tyr Tyr Arg Trp Ser  
370 375 380

Pro Lys Thr Pro Cys Gln Pro Cys Asp Cys His Pro Ala Gly Ser Leu  
385 390 395 400

Ser Leu Gln Cys Asp Asn Ser Gly Val Cys Pro Cys Lys Pro Thr Val  
405 410 415

Thr Gly Trp Lys Cys Asp Arg Cys Leu Pro Gly Phe His Ser Leu Ser  
 420 425 430

Glu Gly Gly Cys Arg Pro Cys Ala Cys Asn Val Ala Gly Ser Leu Gly  
 435 440 445

Thr Cys Asp Pro Arg Ser Gly Asn Cys Pro Cys Lys Glu Asn Val Glu  
 450 455 460

Gly Ser Leu Cys Asp Arg Cys Arg Pro Gly Thr Phe Asn Leu Gln Pro  
 465 470 475 480

His Asn Pro Val Gly Cys Ser Ser Cys Phe Cys Tyr  
 485 490

<210> 11  
 <211> 2265  
 <212> PRT  
 <213> Bos taurus

<400> 11

Gln Ala Gln Gln Ile Val Gln Pro Gln Ser Pro Leu Thr Val Ser Gln  
 1 5 10 15

Ser Lys Pro Gly Cys Tyr Asp Asn Gly Lys His Tyr Gln Ile Asn Gln  
 20 25 30

Gln Trp Glu Arg Thr Tyr Leu Gly Ser Ala Leu Val Cys Thr Cys Tyr  
 35 40 45

Gly Gly Ser Arg Gly Phe Asn Cys Glu Ser Lys Pro Glu Pro Glu Glu  
 50 55 60

Thr Cys Phe Asp Lys Tyr Thr Gly Asn Thr Tyr Arg Val Gly Asp Thr  
 65 70 75 80

Tyr Glu Arg Pro Lys Asp Ser Met Ile Trp Asp Cys Thr Cys Ile Gly  
 85 90 95

Ala Gly Arg Gly Arg Ile Ser Cys Thr Ile Ala Asn Arg Cys His Glu  
 100 105 110

Gly Gly Gln Ser Tyr Lys Ile Gly Asp Thr Trp Arg Arg Pro His Glu  
 115 120 125

Thr Gly Gly Tyr Met Leu Glu Cys Val Cys Leu Gly Asn Gly Lys Gly  
 130 135 140

Glu Trp Thr Cys Lys Pro Ile Ala Glu Lys Cys Phe Asp Gln Ala Ala  
 145 150 155 160

Gly Thr Ser Tyr Val Val Gly Glu Thr Trp Glu Lys Pro Tyr Gln Gly  
 165 170 175

Trp Met Met Val Asp Cys Thr Cys Leu Gly Glu Gly Ser Gly Arg Ile  
 180 185 190

Thr Cys Thr Ser Arg Asn Arg Cys Asn Asp Gln Asp Thr Arg Thr Ser  
 195 200 205

Tyr Arg Ile Gly Asp Thr Trp Ser Lys Lys Asp Asn Arg Gly Asn Leu  
 210 215 220

Leu Gln Cys Ile Cys Thr Gly Asn Gly Arg Gly Glu Trp Lys Cys Glu  
 225 230 235 240

Arg His Thr Ser Leu Gln Thr Thr Ser Ala Gly Ser Gly Ser Phe Thr  
 245 250 255

Asp Val Arg Thr Ala Ile Tyr Gln Pro Gln Pro His Pro Gln Pro Pro  
 260 265 270

Pro Tyr Gly His Cys Val Thr Asp Ser Gly Val Val Tyr Ser Val Gly  
 275 280 285

Met Gln Trp Leu Lys Thr Gln Gly Asn Lys Gln Met Leu Cys Thr Cys  
290 295 300

Leu Gly Asn Gly Val Ser Cys Gln Glu Thr Ala Val Thr Gln Thr Tyr  
305 310 315 320

Gly Gly Asn Ser Asn Gly Glu Pro Cys Val Leu Pro Phe Thr Tyr Asn  
325 330 335

Gly Lys Thr Phe Tyr Ser Cys Thr Thr Glu Gly Arg Gln Asp Gly His  
340 345 350

Leu Trp Cys Ser Thr Thr Ser Asn Tyr Glu Gln Asp Gln Lys Tyr Ser  
355 360 365

Phe Cys Thr Asp His Thr Val Leu Val Gln Thr Arg Gly Gly Asn Ser  
370 375 380

Asn Gly Ala Leu Cys His Phe Pro Phe Leu Tyr Asn Asn His Asn Tyr  
385 390 395 400

Thr Asp Cys Thr Ser Glu Gly Arg Arg Asp Asn Met Lys Trp Cys Gly  
405 410 415

Thr Thr Gln Asn Tyr Asp Ala Asp Gln Lys Phe Gly Phe Cys Pro Met  
420 425 430

Ala Ala His Glu Glu Ile Cys Thr Thr Asn Glu Gly Val Met Tyr Arg  
435 440 445

Ile Gly Asp Gln Trp Asp Lys Gln His Asp Met Gly His Met Met Arg  
450 455 460

Cys Thr Cys Val Gly Asn Gly Arg Gly Glu Trp Thr Cys Val Ala Tyr  
465 470 475 480

Ser Gln Leu Arg Asp Gln Cys Ile Val Asp Gly Ile Thr Tyr Asn Val  
485 490 495

Asn Asp Thr Phe His Lys Arg His Glu Glu Gly His Met Leu Asn Cys  
 500 505 510

Thr Cys Phe Gly Gln Gly Arg Gly Arg Trp Lys Cys Asp Pro Val Asp  
 515 520 525

Gln Cys Gln Asp Ser Glu Thr Arg Thr Phe Tyr Gln Ile Gly Asp Ser  
 530 535 540

Trp Glu Lys Tyr Leu Gln Gly Val Arg Tyr Gln Cys Tyr Cys Tyr Gly  
 545 550 555 560

Arg Gly Ile Gly Glu Trp Ala Cys Gln Pro Leu Gln Thr Tyr Pro Asp  
 565 570 575

Thr Ser Gly Pro Val Gln Val Ile Ile Thr Glu Thr Pro Ser Gln Pro  
 580 585 590

Asn Ser His Pro Ile Gln Trp Ser Ala Pro Glu Ser Ser His Ile Ser  
 595 600 605

Lys Tyr Ile Leu Arg Trp Lys Pro Lys Asn Ser Pro Asp Arg Trp Lys  
 610 615 620

Glu Ala Thr Ile Pro Gly His Leu Asn Ser Tyr Thr Ile Lys Gly Leu  
 625 630 635 640

Arg Pro Gly Val Val Tyr Glu Gly Gln Leu Ile Ser Val Gln His Tyr  
 645 650 655

Gly Gln Arg Glu Val Thr Arg Phe Asp Phe Thr Thr Thr Ser Thr Ser  
 660 665 670

Pro Ala Val Thr Ser Asn Thr Val Thr Gly Glu Thr Thr Pro Leu Ser  
 675 680 685

Pro Val Val Ala Thr Ser Glu Ser Val Thr Glu Ile Thr Ala Ser Ser  
690 695 700

Phe Val Val Ser Trp Val Ser Ala Ser Asp Thr Val Ser Gly Phe Arg  
705 710 715 720

Val Glu Tyr Glu Leu Ser Glu Glu Gly Asp Glu Pro Gln Tyr Leu Asp  
725 730 735

Leu Pro Ser Thr Ala Thr Ser Val Asn Ile Pro Asp Leu Leu Pro Gly  
740 745 750

Arg Lys Tyr Thr Val Asn Val Tyr Glu Ile Ser Glu Glu Gly Glu Gln  
755 760 765

Asn Leu Ile Leu Ser Thr Ser Gln Thr Thr Ala Pro Asp Ala Pro Pro  
770 775 780

Asp Pro Thr Val Asp Gln Val Asp Asp Thr Ser Ile Val Val Arg Trp  
785 790 795 800

Ser Arg Pro Arg Ala Pro Ile Thr Gly Tyr Arg Ile Val Tyr Ser Pro  
805 810 815

Ser Val Glu Gly Ser Ser Thr Glu Leu Asn Leu Pro Glu Thr Ala Asn  
820 825 830

Ser Val Thr Leu Ser Asp Leu Gln Pro Gly Val Gln Tyr Asn Ile Thr  
835 840 845

Ile Tyr Ala Val Glu Glu Asn Gln Glu Ser Thr Pro Val Phe Ile Gln  
850 855 860

Gln Glu Thr Thr Gly Val Pro Arg Ser Asp Lys Val Pro Pro Pro Arg  
865 870 875 880

Asp Leu Gln Phe Val Glu Val Thr Asp Val Lys Ile Thr Ile Met Trp

885

890

895

Thr Pro Pro Glu Ser Pro Val Thr Gly Tyr Arg Val Asp Val Ile Pro  
900 905 910

Val Asn Leu Pro Gly Glu His Gly Gln Arg Leu Pro Val Ser Arg Asn  
915 920 925

Thr Phe Ala Glu Val Thr Gly Leu Ser Pro Gly Val Thr Tyr His Phe  
930 935 940

Lys Val Phe Ala Val Asn Gln Gly Arg Glu Ser Lys Pro Leu Thr Ala  
945 950 955 960

Gln Gln Ala Thr Lys Leu Asp Ala Pro Thr Asn Leu Gln Phe Ile Asn  
965 970 975

Glu Thr Asp Thr Thr Val Ile Val Thr Trp Thr Pro Pro Arg Ala Arg  
980 985 990

Ile Val Gly Tyr Arg Leu Thr Val Gly Leu Thr Arg Gly Gly Gln Pro  
995 1000 1005

Lys Gln Tyr Asn Val Gly Pro Ala Ala Ser Gln Tyr Pro Leu Arg  
1010 1015 1020

Asn Leu Gln Pro Gly Ser Glu Tyr Ala Val Ser Leu Val Ala Val  
1025 1030 1035

Lys Gly Asn Gln Gln Ser Pro Arg Val Thr Gly Val Phe Thr Thr  
1040 1045 1050

Leu Gln Pro Leu Gly Ser Ile Pro His Tyr Asn Thr Glu Val Thr  
1055 1060 1065

Glu Thr Thr Ile Val Ile Thr Trp Thr Pro Ala Pro Arg Ile Gly  
1070 1075 1080



Phe Lys Leu Gly Val Arg Pro Ser Gln Gly Gly Glu Ala Pro Arg  
1085 1090 1095

Glu Val Thr Ser Glu Ser Gly Ser Ile Val Val Ser Gly Leu Thr  
1100 1105 1110

Pro Gly Val Glu Tyr Val Tyr Thr Ile Ser Val Leu Arg Asp Gly  
1115 1120 1125

Gln Glu Arg Asp Ala Pro Ile Val Lys Lys Val Val Thr Pro Leu  
1130 1135 1140

Ser Pro Pro Thr Asn Leu His Leu Glu Ala Asn Pro Asp Thr Gly  
1145 1150 1155

Val Leu Thr Val Ser Trp Glu Arg Ser Thr Thr Pro Asp Ile Thr  
1160 1165 1170

Gly Tyr Arg Ile Thr Thr Thr Pro Thr Asn Gly Gln Gln Gly Tyr  
1175 1180 1185

Ser Leu Glu Glu Val Val His Ala Asp Gln Ser Ser Cys Thr Phe  
1190 1195 1200

Glu Asn Leu Ser Pro Gly Leu Glu Tyr Asn Val Ser Val Tyr Thr  
1205 1210 1215

Val Lys Asp Asp Lys Glu Ser Val Pro Ile Ser Asp Thr Ile Ile  
1220 1225 1230

Pro Ala Val Pro Pro Pro Thr Asp Leu Arg Phe Thr Asn Val Gly  
1235 1240 1245

Pro Asp Thr Met Arg Val Thr Trp Ala Pro Pro Ser Ser Ile Glu  
1250 1255 1260

Leu Thr Asn Leu Leu Val Arg Tyr Ser Pro Val Lys Asn Glu Glu

1265

1270

1275

Asp Val Ala Glu Leu Ser Ile Ser Pro Ser Asp Asn Ala Val Val  
1280 1285 1290

Leu Thr Asn Leu Leu Pro Gly Thr Glu Tyr Leu Val Ser Val Ser  
1295 1300 1305

Ser Val Tyr Glu Gln His Glu Ser Ile Pro Leu Arg Gly Arg Gln  
1310 1315 1320

Lys Thr Ala Leu Asp Ser Pro Ser Gly Ile Asp Phe Ser Asp Ile  
1325 1330 1335

Thr Ala Asn Ser Phe Thr Val His Trp Ile Ala Pro Arg Ala Thr  
1340 1345 1350

Ile Thr Gly Tyr Arg Ile Arg His His Pro Glu Asn Met Gly Gly  
1355 1360 1365

Arg Pro Arg Glu Asp Arg Val Pro Pro Ser Arg Asn Ser Ile Thr  
1370 1375 1380

Leu Thr Asn Leu Asn Pro Gly Thr Glu Tyr Val Val Ser Ile Val  
1385 1390 1395

Ala Leu Asn Ser Lys Glu Glu Ser Leu Pro Leu Val Gly Gln Gln  
1400 1405 1410

Ser Thr Val Ser Asp Val Pro Arg Asp Leu Glu Val Ile Ala Ala  
1415 1420 1425

Thr Pro Thr Ser Leu Leu Ile Ser Trp Asp Ala Pro Ala Val Thr  
1430 1435 1440

Val Arg Tyr Tyr Arg Ile Thr Tyr Gly Glu Thr Gly Gly Ser Ser  
1445 1450 1455

Pro Val Gln Glu Phe Thr Val Pro Gly Ser Lys Ser Thr Ala Thr  
1460 1465 1470

Ile Ser Gly Leu Lys Pro Gly Val Asp Tyr Thr Ile Thr Val Tyr  
1475 1480 1485

Ala Val Thr Gly Arg Gly Asp Ser Pro Ala Ser Ser Lys Pro Val  
1490 1495 1500

Ser Ile Asn Tyr Arg Thr Glu Ile Asp Lys Pro Ser Gln Met Gln  
1505 1510 1515

Val Thr Asp Val Gln Asp Asn Ser Ile Ser Val Arg Trp Leu Pro  
1520 1525 1530

Ser Ser Ser Pro Val Thr Gly Tyr Arg Val Thr Thr Ala Pro Lys  
1535 1540 1545

Asn Gly Pro Gly Pro Ser Lys Thr Lys Thr Val Gly Pro Asp Gln  
1550 1555 1560

Thr Glu Met Thr Ile Glu Gly Leu Gln Pro Thr Val Glu Tyr Val  
1565 1570 1575

Val Ser Val Tyr Ala Gln Asn Gln Asn Gly Glu Ser Gln Pro Leu  
1580 1585 1590

Val Gln Thr Ala Val Thr Thr Ile Pro Ala Pro Thr Asn Leu Lys  
1595 1600 1605

Phe Thr Gln Val Thr Pro Thr Ser Leu Thr Ala Gln Trp Thr Ala  
1610 1615 1620

Pro Asn Val Gln Leu Thr Gly Tyr Arg Val Arg Val Thr Pro Lys  
1625 1630 1635

Glu Lys Thr Gly Pro Met Lys Glu Ile Asn Leu Ala Pro Asp Ser

1640

1645

1650

Ser Ser Val Val Val Ser Gly Leu Met Val Ala Thr Lys Tyr Glu  
1655 1660 1665

Val Ser Val Tyr Ala Leu Lys Asp Thr Leu Thr Ser Arg Pro Ala  
1670 1675 1680

Gln Gly Val Val Thr Thr Leu Glu Asn Val Ser Pro Pro Arg Arg  
1685 1690 1695

Ala Arg Val Thr Asp Ala Thr Glu Thr Thr Ile Thr Ile Ser Trp  
1700 1705 1710

Arg Thr Lys Thr Glu Thr Ile Thr Gly Phe Gln Val Asp Ala Ile  
1715 1720 1725

Pro Ala Asn Gly Gln Thr Pro Ile Gln Arg Thr Ile Arg Pro Asp  
1730 1735 1740

Val Arg Ser Tyr Thr Ile Thr Gly Leu Gln Pro Gly Thr Asp Tyr  
1745 1750 1755

Lys Ile His Leu Tyr Thr Leu Asn Asp Asn Ala Arg Ser Ser Pro  
1760 1765 1770

Val Val Ile Asp Ala Ser Thr Ala Ile Asp Ala Pro Ser Asn Leu  
1775 1780 1785

Arg Phe Leu Ala Thr Thr Pro Asn Ser Leu Leu Val Ser Trp Gln  
1790 1795 1800

Pro Pro Arg Ala Arg Ile Thr Gly Tyr Ile Ile Lys Tyr Glu Lys  
1805 1810 1815

Pro Gly Ser Pro Pro Arg Glu Val Val Pro Arg Pro Arg Pro Gly  
1820 1825 1830

Val Thr Glu Ala Thr Ile Thr Gly Leu Glu Pro Gly Thr Glu Tyr  
1835 1840 1845

Thr Ile Gln Val Ile Ala Leu Lys Asn Asn Gln Lys Ser Glu Pro  
1850 1855 1860

Leu Ile Gly Arg Lys Lys Thr Asp Glu Leu Pro Gln Leu Val Thr  
1865 1870 1875

Leu Pro His Pro Asn Leu His Gly Pro Glu Ile Leu Asp Val Pro  
1880 1885 1890

Ser Thr Val Gln Lys Thr Pro Phe Ile Thr Asn Pro Gly Tyr Asp  
1895 1900 1905

Thr Gly Asn Gly Ile Gln Leu Pro Gly Thr Ser Gly Gln Gln Pro  
1910 1915 1920

Ser Leu Gly Gln Gln Met Ile Phe Glu Glu His Gly Phe Arg Arg  
1925 1930 1935

Thr Thr Pro Pro Thr Thr Ala Thr Pro Val Arg His Arg Pro Arg  
1940 1945 1950

Pro Tyr Pro Pro Asn Val Asn Glu Glu Ile Gln Ile Gly His Val  
1955 1960 1965

Pro Arg Gly Asp Val Asp His His Leu Tyr Pro His Val Val Gly  
1970 1975 1980

Leu Asn Pro Asn Ala Ser Thr Gly Gln Glu Ala Leu Ser Gln Thr  
1985 1990 1995

Thr Ile Ser Trp Thr Pro Phe Gln Glu Ser Ser Glu Tyr Ile Ile  
2000 2005 2010

Ser Cys His Pro Val Gly Ile Asp Glu Glu Pro Leu Gln Phe Arg  
2015 2020 2025

Val Pro Gly Thr Ser Ala Ser Ala Thr Leu Thr Gly Leu Thr Arg  
2030 2035 2040

Gly Ala Thr Tyr Asn Ile Ile Val Glu Ala Val Lys Asp Gln Gln  
2045 2050 2055

Arg Gln Lys Val Arg Glu Glu Val Val Thr Val Gly Asn Ser Val  
2060 2065 2070

Asp Gln Gly Leu Ser Gln Pro Thr Asp Asp Ser Cys Phe Asp Pro  
2075 2080 2085

Tyr Thr Val Ser His Tyr Ala Ile Gly Glu Glu Trp Glu Arg Leu  
2090 2095 2100

Ser Asp Ser Gly Phe Lys Leu Ser Cys Gln Cys Leu Gly Phe Gly  
2105 2110 2115

Ser Gly His Phe Arg Cys Asp Ser Ser Lys Trp Cys His Asp Asn  
2120 2125 2130

Gly Val Asn Tyr Lys Ile Gly Glu Lys Trp Asp Arg Gln Gly Glu  
2135 2140 2145

Asn Gly Gln Met Met Ser Cys Thr Cys Leu Gly Asn Gly Lys Gly  
2150 2155 2160

Glu Phe Lys Cys Asp Pro His Glu Ala Thr Cys Tyr Asp Asp Gly  
2165 2170 2175

Lys Thr Tyr His Val Gly Glu Gln Trp Gln Lys Glu Tyr Leu Gly  
2180 2185 2190

Ala Ile Cys Ser Cys Thr Cys Phe Gly Gly Gln Arg Gly Trp Arg  
2195 2200 2205

Cys Asp Asn Cys Arg Arg Pro Gly Ala Glu Pro Gly Asn Glu Gly  
 2210 2215 2220

Ser Thr Ala His Ser Tyr Asn Gln Tyr Ser Gln Arg Tyr His Gln  
 2225 2230 2235

Arg Thr Asn Thr Asn Val Asn Cys Pro Ile Glu Cys Phe Met Pro  
 2240 2245 2250

Leu Asp Val Gln Ala Asp Arg Glu Asp Ser Arg Glu  
 2255 2260 2265

<210> 12  
 <211> 21  
 <212> RNA  
 <213> Artificial

<400> 12  
 AAGCAGCAGG ACUUCUCAA G

21

<210> 13  
 <211> 984  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<300>  
 <308> AF106007  
 <309> 1999-02-08  
 <313> (1)..(984)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(984)

<400> 13  
 atg gag cga agg aac cac act ggg aga gtg agt gaa ttt gtg ttg ctg 48  
 Met Glu Arg Arg Asn His Thr Gly Arg Val Ser Glu Phe Val Leu Leu  
 1 5 10 15

ggt ttc cca gct cct gcc cca ctg cgg gca cta cta ttt ttc ctt tct 96  
 Gly Phe Pro Ala Pro Ala Pro Leu Arg Ala Leu Leu Phe Phe Leu Ser  
 20 25 30

ctg ttg gcc tac gtg ttg gtg ctg act gaa aac ata ctc atc att aca 144

Leu Leu Ala Tyr Val Leu Val Leu Thr Glu Asn Ile Leu Ile Ile Thr  
 35 40 45  
 gca att agg aac cac ccc acc ctc cac aaa ccc atg tat ttt ttc ttg 192  
 Ala Ile Arg Asn His Pro Thr Leu His Lys Pro Met Tyr Phe Phe Leu  
 50 55 60  
 gct aat atg tca ttc ctg gag att tgg tat gtc act gtt acg att cct 240  
 Ala Asn Met Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Thr Val Thr Ile Pro  
 65 70 75 80  
 aag atg ctt gct ggc ttc att ggt tcc gag gag aat cat gga cag ctg 288  
 Lys Met Leu Ala Gly Phe Ile Gly Ser Glu Glu Asn His Gly Gln Leu  
 85 90 95  
 atc tcc ttt gag gca tgc atg aca cag ctc tac ttt ttc cta ggc ttg 336  
 Ile Ser Phe Glu Ala Cys Met Thr Gln Leu Tyr Phe Phe Leu Gly Leu  
 100 105 110  
 ggt tgc aca gag tgt gtc ctt ctt gct gtc atg gcc tat gac cgc tat 384  
 Gly Cys Thr Glu Cys Val Leu Leu Ala Val Met Ala Tyr Asp Arg Tyr  
 115 120 125  
 gtg gcc atc tgt cac cca ctc cac tat cct gtc att gtc agt agc cgg 432  
 Val Ala Ile Cys His Pro Leu His Tyr Pro Val Ile Val Ser Ser Arg  
 130 135 140  
 cta tgt gtg cag atg gca gct gga tcc tgg gct gga ggt ttt ggt atc 480  
 Leu Cys Val Gln Met Ala Ala Gly Ser Trp Ala Gly Gly Phe Gly Ile  
 145 150 155 160  
 tcc atg gtt aaa gtt ttc ctc att tct cgc ctg tct tac tgt ggc ccc 528  
 Ser Met Val Lys Val Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ser Tyr Cys Gly Pro  
 165 170 175  
 aac acc atc aac cac ttt ttc tgt gat gtt tct cca ttg ctc aac ttg 576  
 Asn Thr Ile Asn His Phe Phe Cys Asp Val Ser Pro Leu Leu Asn Leu  
 180 185 190  
 tca tgc act gac atg tcc aca gca gag ctt aca gac ttt atc ctg gcc 624  
 Ser Cys Thr Asp Met Ser Thr Ala Glu Leu Thr Asp Phe Ile Leu Ala  
 195 200 205  
 att ttt att ctg ctg ggg cca ctc tct gtc act ggg gct tcc tat atg 672  
 Ile Phe Ile Leu Leu Gly Pro Leu Ser Val Thr Gly Ala Ser Tyr Met  
 210 215 220  
 gcc atc aca ggt gca gtg atg cgc atc ccc tca gct gct ggc cgc cat 720  
 Ala Ile Thr Gly Ala Val Met Arg Ile Pro Ser Ala Ala Gly Arg His  
 225 230 235 240



aag gcc ttt tca acc tgt gcc tcc cac ctc act gtt gtg att atc ttc 768  
 Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ala Ser His Leu Thr Val Val Ile Ile Phe  
 245 250 255  
 tat gca gcc agt att ttc atc tat gcc agg cct aag gca ctc tca gct 816  
 Tyr Ala Ala Ser Ile Phe Ile Tyr Ala Arg Pro Lys Ala Leu Ser Ala  
 260 265 270  
 ttt gac acc aac aag ctg gtc tct gta ctc tac gct gtc att gta cca 864  
 Phe Asp Thr Asn Lys Leu Val Ser Val Leu Tyr Ala Val Ile Val Pro  
 275 280 285  
 ttg ctc aat ccc atc atc tac tgc ttg cgc aat caa gaa gtc aaa aaa 912  
 Leu Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Cys Leu Arg Asn Gln Glu Val Lys Lys  
 290 295 300  
 gcc cta cgt cgc act ctg cac ctg gcc caa ggc cag gac gcc aat acc 960  
 Ala Leu Arg Arg Thr Leu His Leu Ala Gln Gly Gln Asp Ala Asn Thr  
 305 310 315 320  
 aag aaa tcc agc aga gat ggt tag 984  
 Lys Lys Ser Ser Arg Asp Gly  
 325

<210> 14  
 <211> 327  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 14

Met Glu Arg Arg Asn His Thr Gly Arg Val Ser Glu Phe Val Leu Leu  
 1 5 10 15

Gly Phe Pro Ala Pro Ala Pro Leu Arg Ala Leu Leu Phe Phe Leu Ser  
 20 25 30

Leu Leu Ala Tyr Val Leu Val Leu Thr Glu Asn Ile Leu Ile Ile Thr  
 35 40 45

Ala Ile Arg Asn His Pro Thr Leu His Lys Pro Met Tyr Phe Phe Leu  
 50 55 60

Ala Asn Met Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Thr Val Thr Ile Pro

65

70

75

80

Lys Met Leu Ala Gly Phe Ile Gly Ser Glu Glu Asn His Gly Gln Leu  
                             85                            90                            95

Ile Ser Phe Glu Ala Cys Met Thr Gln Leu Tyr Phe Phe Leu Gly Leu  
                             100                            105                            110

Gly Cys Thr Glu Cys Val Leu Leu Ala Val Met Ala Tyr Asp Arg Tyr  
                             115                            120                            125

Val Ala Ile Cys His Pro Leu His Tyr Pro Val Ile Val Ser Ser Arg  
                             130                            135                            140

Leu Cys Val Gln Met Ala Ala Gly Ser Trp Ala Gly Gly Phe Gly Ile  
                             145                            150                            155                            160

Ser Met Val Lys Val Phe Leu Ile Ser Arg Leu Ser Tyr Cys Gly Pro  
                             165                            170                            175

Asn Thr Ile Asn His Phe Phe Cys Asp Val Ser Pro Leu Leu Asn Leu  
                             180                            185                            190

Ser Cys Thr Asp Met Ser Thr Ala Glu Leu Thr Asp Phe Ile Leu Ala  
                             195                            200                            205

Ile Phe Ile Leu Leu Gly Pro Leu Ser Val Thr Gly Ala Ser Tyr Met  
                             210                            215                            220

Ala Ile Thr Gly Ala Val Met Arg Ile Pro Ser Ala Ala Gly Arg His  
                             225                            230                            235                            240

Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ala Ser His Leu Thr Val Val Ile Ile Phe  
                             245                            250                            255

Tyr Ala Ala Ser Ile Phe Ile Tyr Ala Arg Pro Lys Ala Leu Ser Ala  
                             260                            265                            270

Phe Asp Thr Asn Lys Leu Val Ser Val Leu Tyr Ala Val Ile Val Pro  
275 280 285

Leu Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Cys Leu Arg Asn Gln Glu Val Lys Lys  
290 295 300

Ala Leu Arg Arg Thr Leu His Leu Ala Gln Gly Gln Asp Ala Asn Thr  
305 310 315 320

Lys Lys Ser Ser Arg Asp Gly  
325

<210> 15  
<211> 1325  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<300>  
<308> AF121972  
<309> 1999-04-25  
<313> (1)..(1325)

<220>  
<221> CDS  
<222> (138)..(1112)

<400> 15  
aacacactca aatcaaaata atattggatt ggttccatct ggtttcagaa tactcttgtg 60  
tttccttgta gaacttaagt ttgacactca taaaaacctt cagacatatt gaaagtaagg 120  
gaattgggat taaactc atg tct ctt ttt ccc caa aga aat tta gat gcc 170  
Met Ser Leu Phe Pro Gln Arg Asn Leu Asp Ala  
1 5 10  
atg aac aga tca gca gca cat gta acc gaa ttt gtt ctc ttg gga ttt 218  
Met Asn Arg Ser Ala Ala His Val Thr Glu Phe Val Leu Leu Gly Phe  
15 20 25  
cct ggt tcc tgg aag ata cag att ttc ctc ttc gtg ttg ttt ttg gtg 266  
Pro Gly Ser Trp Lys Ile Gln Ile Phe Leu Phe Val Leu Phe Leu Val  
30 35 40

ttt tat gtc ttg aca ttg ttg gga aat gga gcc atc atc tgt gca gta 314

Phe Tyr Val Leu Thr Leu Leu Gly Asn Gly Ala Ile Ile Cys Ala Val  
 45 50 55  
 aga tgt gac tca cgt cta cat acc ccc atg tac ttc ctc ctg gga aat 362  
 Arg Cys Asp Ser Arg Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Leu Leu Gly Asn  
 60 65 70 75  
 ttt tcc ttc ctt gaa atc tgg tat gtt tcc tcc act att cct aac ata 410  
 Phe Ser Phe Leu Glu Ile Trp Tyr Val Ser Ser Thr Ile Pro Asn Ile  
 80 85 90  
 cta gcc aac att ctg tct aag acc aag gcc atc tca ttt tca ggg tgc 458  
 Leu Ala Asn Ile Leu Ser Lys Thr Lys Ala Ile Ser Phe Ser Gly Cys  
 95 100 105  
 ttc ctg cag ttc tat ttc ttc ttt tca ctg ggt aca act gaa tgt ctc 506  
 Phe Leu Gln Phe Tyr Phe Phe Phe Ser Leu Gly Thr Thr Glu Cys Leu  
 110 115 120  
 ttc ctg gca gta atg gct tat gat agg tac ctg gcc att tgc cgc cca 554  
 Phe Leu Ala Val Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Cys Arg Pro  
 125 130 135  
 tta cat tac cct act atc atg act agg agg ctg tgt tgc att ctg gta 602  
 Leu His Tyr Pro Thr Ile Met Thr Arg Arg Leu Cys Cys Ile Leu Val  
 140 145 150 155  
 tcc tca tgc tgg ctc att gga ttt ctt ggg tac cca atc cct atc ttc 650  
 Ser Ser Cys Trp Leu Ile Gly Phe Leu Gly Tyr Pro Ile Pro Ile Phe  
 160 165 170  
 tcc att tcc cag ctt ccc ttc tgt ggt tct aat atc att gat cac ttc 698  
 Ser Ile Ser Gln Leu Pro Phe Cys Gly Ser Asn Ile Ile Asp His Phe  
 175 180 185  
 ctc tgt gac atg gac cca ttg atg gct ttg tcc tgt gcc cca gct cct 746  
 Leu Cys Asp Met Asp Pro Leu Met Ala Leu Ser Cys Ala Pro Ala Pro  
 190 195 200  
 att act gaa ttt att ttt tat gcc caa agt tcc ttt gtc ctc ttt ttc 794  
 Ile Thr Glu Phe Ile Phe Tyr Ala Gln Ser Ser Phe Val Leu Phe Phe  
 205 210 215  
 act att gca tac att ctt cgg tcc tat att ttg ttg ctc agg gct gtt 842  
 Thr Ile Ala Tyr Ile Leu Arg Ser Tyr Ile Leu Leu Leu Arg Ala Val  
 220 225 230 235  
 ttt cag gtt cct tct gca gct ggc cga cga aaa gcc ttc tct acc tgt 890  
 Phe Gln Val Pro Ser Ala Ala Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys  
 240 245 250

ggt tcc cat tta gtt gtg gtg tca ctc ttc tat ggt aca gta atg gta 938  
 Gly Ser His Leu Val Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr Val Met Val  
 255 260 265  
 atg tat gtg agt cct aca tat ggc att cca att ttg atg cag aag atc 986  
 Met Tyr Val Ser Pro Thr Tyr Gly Ile Pro Ile Leu Met Gln Lys Ile  
 270 275 280  
 ctt aca ctt gta tac tct gta atg act cct ctc ttt aat cct ctg att 1034  
 Leu Thr Leu Val Tyr Ser Val Met Thr Pro Leu Phe Asn Pro Leu Ile  
 285 290 295  
 tat agc ctt cgt aac aag gac atg aaa ctt gct ctg aga aat gtt ttg 1082  
 Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Met Lys Leu Ala Leu Arg Asn Val Leu  
 300 305 310 315  
 tta gga atg aga att gtc aaa aat atg taa ttcaaagctg tttcatactc 1132  
 Leu Gly Met Arg Ile Val Lys Asn Met  
 320  
 acatgttcta ataaagaaaa aactggagat gaatcaattc attcagttgt ctttaccctt 1192  
 tgtttctatgt ttttgagaca ctgtctcatg tggccctggc tagcctcaaa ctcatctctt 1252  
 agccaaggat gaccttgcaa agatcactta tgtatactct catatcatct gccaatagtg 1312  
 ataccttgac ctc 1325

<210> 16  
 <211> 324  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 16

Met Ser Leu Phe Pro Gln Arg Asn Leu Asp Ala Met Asn Arg Ser Ala  
 1 5 10 15

Ala His Val Thr Glu Phe Val Leu Leu Gly Phe Pro Gly Ser Trp Lys  
 20 25 30

Ile Gln Ile Phe Leu Phe Val Leu Phe Leu Val Phe Tyr Val Leu Thr  
 35 40 45

Leu Leu Gly Asn Gly Ala Ile Ile Cys Ala Val Arg Cys Asp Ser Arg

50

55

60

Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Leu Leu Gly Asn Phe Ser Phe Leu Glu  
65 70 75 80

Ile Trp Tyr Val Ser Ser Thr Ile Pro Asn Ile Leu Ala Asn Ile Leu  
85 90 95

Ser Lys Thr Lys Ala Ile Ser Phe Ser Gly Cys Phe Leu Gln Phe Tyr  
100 105 110

Phe Phe Phe Ser Leu Gly Thr Thr Glu Cys Leu Phe Leu Ala Val Met  
115 120 125

Ala Tyr Asp Arg Tyr Leu Ala Ile Cys Arg Pro Leu His Tyr Pro Thr  
130 135 140

Ile Met Thr Arg Arg Leu Cys Cys Ile Leu Val Ser Ser Cys Trp Leu  
145 150 155 160

Ile Gly Phe Leu Gly Tyr Pro Ile Pro Ile Phe Ser Ile Ser Gln Leu  
165 170 175

Pro Phe Cys Gly Ser Asn Ile Ile Asp His Phe Leu Cys Asp Met Asp  
180 185 190

Pro Leu Met Ala Leu Ser Cys Ala Pro Ala Pro Ile Thr Glu Phe Ile  
195 200 205

Phe Tyr Ala Gln Ser Ser Phe Val Leu Phe Phe Thr Ile Ala Tyr Ile  
210 215 220

Leu Arg Ser Tyr Ile Leu Leu Leu Arg Ala Val Phe Gln Val Pro Ser  
225 230 235 240

Ala Ala Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ser His Leu Val  
245 250 255

Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Thr Val Met Val Met Tyr Val Ser Pro  
 260 265 270

Thr Tyr Gly Ile Pro Ile Leu Met Gln Lys Ile Leu Thr Leu Val Tyr  
 275 280 285

Ser Val Met Thr Pro Leu Phe Asn Pro Leu Ile Tyr Ser Leu Arg Asn  
 290 295 300

Lys Asp Met Lys Leu Ala Leu Arg Asn Val Leu Leu Gly Met Arg Ile  
 305 310 315 320

Val Lys Asn Met

<210> 17  
 <211> 1134  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<300>  
 <308> AF121980  
 <309> 1999-04-25  
 <313> (1)..(1134)

<220>  
 <221> misc\_feature  
 <222> (99)..(99)  
 <223> n is a, c, g, or t

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (106)..(1056)

<400> 17  
 ccagtcacgc ctggtaggct gggcaggctcc tacaggctctt tcagggactg aacccggcat 60

cctgcccctc ccctctccct ggagcctccc tagccctcng gcgtc atg ttg ggt tgg 117  
 Met Leu Gly Trp  
 1

agc aat ggc acc tac aat gag tcc tac acc agc ttc ctc ctc atg ggc 165  
 Ser Asn Gly Thr Tyr Asn Glu Ser Tyr Thr Ser Phe Leu Leu Met Gly

5	10	15	20	
ttc cca ggg atg cag gaa gcc aga gcc ctc ctg gtg ctg ccc ttc ctc				213
Phe Pro Gly Met Gln Glu Ala Arg Ala Leu Leu Val Leu Pro Phe Leu	25	30	35	
agc ctc tac ctg gtg atc ctc ttc acc aat gcc ctg gtc atc cac acg				261
Ser Leu Tyr Leu Val Ile Leu Phe Thr Asn Ala Leu Val Ile His Thr	40	45	50	
gtg gca tcc cag cgc agc ctg cac cag ccc atg tac ctg ctc att gcc				309
Val Ala Ser Gln Arg Ser Leu His Gln Pro Met Tyr Leu Leu Ile Ala	55	60	65	
ctg ctc ctg gct gtc aat atc tgt gct gcc acc acg gtg ctg ccc ccc				357
Leu Leu Leu Ala Val Asn Ile Cys Ala Ala Thr Thr Val Leu Pro Pro	70	75	80	
atg ctc ttc agc ttc tcc aca cgc ttc aac cgc atc tcc ctc cct cga				405
Met Leu Phe Ser Phe Ser Thr Arg Phe Asn Arg Ile Ser Leu Pro Arg	85	90	95	100
tgc ttg gga cag atg ttc tgc atc tac ttt ctg gtt tct atg gac tgc				453
Cys Leu Gly Gln Met Phe Cys Ile Tyr Phe Leu Val Ser Met Asp Cys	105	110	115	
aac atc ctc ctg gtc atg gct cta gat cgc tat gtg gct atc tgc tac				501
Asn Ile Leu Leu Val Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Tyr	120	125	130	
cct ctc cgc tac cca gaa ata gtg aca gga cag tta ctg gct ggt ctg				549
Pro Leu Arg Tyr Pro Glu Ile Val Thr Gly Gln Leu Leu Ala Gly Leu	135	140	145	
gtg gtg ttg gca gtc acc agg agc aca agc att gtt gct cca gtg gtg				597
Val Val Leu Ala Val Thr Arg Ser Thr Ser Ile Val Ala Pro Val Val	150	155	160	
gtg ctg gcc tcg cgg gtt cgc ttc tgc cgc tca gat gtg atc cgc cac				645
Val Leu Ala Ser Arg Val Arg Phe Cys Arg Ser Asp Val Ile Arg His	165	170	175	180
ttt gcc tgt gag cac atg gcc ctg atg aag ctc tcc tgt gga gac atc				693
Phe Ala Cys Glu His Met Ala Leu Met Lys Leu Ser Cys Gly Asp Ile	185	190	195	
tcg ctg aat aaa acg gcg gga ctc att att cga acc ttt aat aga gtc				741
Ser Leu Asn Lys Thr Ala Gly Leu Ile Ile Arg Thr Phe Asn Arg Val	200	205	210	



ctg gat atg ctc ctt cta ggc acc tcc tac tcc cgc atc atc cat gct 789  
Leu Asp Met Leu Leu Leu Gly Thr Ser Tyr Ser Arg Ile Ile His Ala  
215 220 225

gcc ttc agg atc tca tca ggt gga gca cgg tcc aaa gcc ctg aac acc 837  
Ala Phe Arg Ile Ser Ser Gly Gly Ala Arg Ser Lys Ala Leu Asn Thr  
230 235 240

tgt ggt tcc cac ctg ctg gtc atc ttc acc gtc tac tcc tcc acc atg 885  
Cys Gly Ser His Leu Leu Val Ile Phe Thr Val Tyr Ser Ser Thr Met  
245 250 255 260

tcc tca tcc att gtc tac cgt gtg gct cgc act gcc tcc caa gat gtg 933  
Ser Ser Ser Ile Val Tyr Arg Val Ala Arg Thr Ala Ser Gln Asp Val  
265 270 275

cac aac ctg ctc agt gct ttc tat ctg ttg ctc ccg tgt ctg gtc aac 981  
His Asn Leu Leu Ser Ala Phe Tyr Leu Leu Leu Pro Cys Leu Val Asn  
280 285 290

ccc atc atc tac ggg gcc aga acc aag gaa atc agg cag cac ctg gta 1029  
Pro Ile Ile Tyr Gly Ala Arg Thr Lys Glu Ile Arg Gln His Leu Val  
295 300 305

agg tca ttc ctg agt gca ggc ccc tga ctctcctatg atcagtcctg 1076  
Arg Ser Phe Leu Ser Ala Gly Pro  
310 315

gttgcccct cagtattcct ggtgaaactg aggaaggaag aaatggagtc agagggac 1134

<210> 18

<211> 316

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 18

Met Leu Gly Trp Ser Asn Gly Thr Tyr Asn Glu Ser Tyr Thr Ser Phe  
1 5 10 15

Leu Leu Met Gly Phe Pro Gly Met Gln Glu Ala Arg Ala Leu Leu Val  
20 25 30

Leu Pro Phe Leu Ser Leu Tyr Leu Val Ile Leu Phe Thr Asn Ala Leu  
35 40 45

Val Ile His Thr Val Ala Ser Gln Arg Ser Leu His Gln Pro Met Tyr  
 50 55 60

Leu Leu Ile Ala Leu Leu Leu Ala Val Asn Ile Cys Ala Ala Thr Thr  
 65 70 75 80

Val Leu Pro Pro Met Leu Phe Ser Phe Ser Thr Arg Phe Asn Arg Ile  
 85 90 95

Ser Leu Pro Arg Cys Leu Gly Gln Met Phe Cys Ile Tyr Phe Leu Val  
 100 105 110

Ser Met Asp Cys Asn Ile Leu Leu Val Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val  
 115 120 125

Ala Ile Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Pro Glu Ile Val Thr Gly Gln Leu  
 130 135 140

Leu Ala Gly Leu Val Val Leu Ala Val Thr Arg Ser Thr Ser Ile Val  
 145 150 155 160

Ala Pro Val Val Val Leu Ala Ser Arg Val Arg Phe Cys Arg Ser Asp  
 165 170 175

Val Ile Arg His Phe Ala Cys Glu His Met Ala Leu Met Lys Leu Ser  
 180 185 190

Cys Gly Asp Ile Ser Leu Asn Lys Thr Ala Gly Leu Ile Ile Arg Thr  
 195 200 205

Phe Asn Arg Val Leu Asp Met Leu Leu Leu Gly Thr Ser Tyr Ser Arg  
 210 215 220

Ile Ile His Ala Ala Phe Arg Ile Ser Ser Gly Gly Ala Arg Ser Lys  
 225 230 235 240

Ala Leu Asn Thr Cys Gly Ser His Leu Leu Val Ile Phe Thr Val Tyr  
 245 250 255



tgc aga caa act gcg caa ctc gtg aaa ggt agg cgg atc tgg gtc gac Cys Arg Gln Thr Ala Gln Leu Val Lys Gly Arg Arg Ile Trp Val Asp 20 25 30	392
tct agg cct cac tgg cct aat acg act cac tat agg gag ctc gag gat Ser Arg Pro His Trp Pro Asn Thr Thr His Tyr Arg Glu Leu Glu Asp 35 40 45 50	440
cag cat gtt tgg att gct att ccc ttc tgc tcc atg tac atc ctt gct Gln His Val Trp Ile Ala Ile Pro Phe Cys Ser Met Tyr Ile Leu Ala 55 60 65	488
ctg gtt gga aat ggt acc atc ctc tat atc att ata aca gac agg gct Leu Val Gly Asn Gly Thr Ile Leu Tyr Ile Ile Ile Thr Asp Arg Ala 70 75 80	536
ctc cat gag cca atg tac ctc ttc ttg tgt ctg ctt tct atc act gat Leu His Glu Pro Met Tyr Leu Phe Leu Cys Leu Leu Ser Ile Thr Asp 85 90 95	584
ctg gtt ctc tgt tca aca aca ttg cct aaa atg ctg gca ata ttc tgg Leu Val Leu Cys Ser Thr Thr Leu Pro Lys Met Leu Ala Ile Phe Trp 100 105 110	632
ctc aga tcc cat gtc att tcc tac cat ggc tgc ctc act cag atg ttt Leu Arg Ser His Val Ile Ser Tyr His Gly Cys Leu Thr Gln Met Phe 115 120 125 130	680
ttt gta cat gca gtc ttt gcc aca gag tca gct gtt ctg ctg gcc atg Phe Val His Ala Val Phe Ala Thr Glu Ser Ala Val Leu Leu Ala Met 135 140 145	728
gct ttt gat cga tat gtt gct atc tgc aga cca ctc cac tat aca tcc Ala Phe Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Arg Pro Leu His Tyr Thr Ser 150 155 160	776
atc ctc aat gct gtt gta att ggg aag att ggc ctg gca tgc gtg act Ile Leu Asn Ala Val Val Ile Gly Lys Ile Gly Leu Ala Cys Val Thr 165 170 175	824
cgt ggc ctt ctc ttt gtc ttc ccc ttt gtc att ctc att gaa cgt tta Arg Gly Leu Leu Phe Val Phe Pro Phe Val Ile Leu Ile Glu Arg Leu 180 185 190	872
ccc ttc tgt gga cat cat ata atc cct cac act tac tgt gag cac atg Pro Phe Cys Gly His His Ile Ile Pro His Thr Tyr Cys Glu His Met 195 200 205 210	920
ggc ata gcc aag ctc gcc tgt gcc agc atc aag cct aac acc atc tat Gly Ile Ala Lys Leu Ala Cys Ala Ser Ile Lys Pro Asn Thr Ile Tyr	968

215	220	225	
ggt ctt act gta gca ctt tca gtc act ggc atg gat gtg gtc ctc att			1016
Gly Leu Thr Val Ala Leu Ser Val Thr Gly Met Asp Val Val Leu Ile			
230	235	240	
gca acc tcc tac atc ctg att ctg cag gcc gtg ctg cga ctg ccc tca			1064
Ala Thr Ser Tyr Ile Leu Ile Leu Gln Ala Val Leu Arg Leu Pro Ser			
245	250	255	
aag gat gcc cag ttc cga gca ttc agc aca tgt gga gcc cac att tgt			1112
Lys Asp Ala Gln Phe Arg Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ala His Ile Cys			
260	265	270	
gta att ctt gtc ttc tat atc ccc gca ttc ttt tca ttt ttc act cac			1160
Val Ile Leu Val Phe Tyr Ile Pro Ala Phe Phe Ser Phe Phe Thr His			
275	280	285	290
cgc ttt ggt cac cac gtg cct cct cag gta cac atc ata ctt gca aat			1208
Arg Phe Gly His His Val Pro Pro Gln Val His Ile Ile Leu Ala Asn			
295	300	305	
ctt tat ctc ctt gtg cct cct gtt ctc aac ccc cta gtc tat ggc atc			1256
Leu Tyr Leu Leu Val Pro Pro Val Leu Asn Pro Leu Val Tyr Gly Ile			
310	315	320	
aat acc aaa caa atc cgc ctg aga ata ctt gac ttt ttt gta aag aga			1304
Asn Thr Lys Gln Ile Arg Leu Arg Ile Leu Asp Phe Phe Val Lys Arg			
325	330	335	
agg tga caataatctc cacatatacc aaaggctaata gagttcctgg ctttagtttg			1360
Arg			
ctgcttctgc tgatctcagt aagtcagttg atgtacattt aagattttga gatctagagc			1420
a			1421

<210> 20  
 <211> 339  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 20

Met	Pro	Glu	Lys	Met	Leu	Ser	Lys	Leu	Ile	Ala	Tyr	Leu	Leu	Leu	Ile
1				5				10				15			

Glu Ser Cys Arg Gln Thr Ala Gln Leu Val Lys Gly Arg Arg Ile Trp  
 20 25 30

Val Asp Ser Arg Pro His Trp Pro Asn Thr Thr His Tyr Arg Glu Leu  
 35 40 45

Glu Asp Gln His Val Trp Ile Ala Ile Pro Phe Cys Ser Met Tyr Ile  
 50 55 60

Leu Ala Leu Val Gly Asn Gly Thr Ile Leu Tyr Ile Ile Ile Thr Asp  
 65 70 75 80

Arg Ala Leu His Glu Pro Met Tyr Leu Phe Leu Cys Leu Leu Ser Ile  
 85 90 95

Thr Asp Leu Val Leu Cys Ser Thr Thr Leu Pro Lys Met Leu Ala Ile  
 100 105 110

Phe Trp Leu Arg Ser His Val Ile Ser Tyr His Gly Cys Leu Thr Gln  
 115 120 125

Met Phe Phe Val His Ala Val Phe Ala Thr Glu Ser Ala Val Leu Leu  
 130 135 140

Ala Met Ala Phe Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Arg Pro Leu His Tyr  
 145 150 155 160

Thr Ser Ile Leu Asn Ala Val Val Ile Gly Lys Ile Gly Leu Ala Cys  
 165 170 175

Val Thr Arg Gly Leu Leu Phe Val Phe Pro Phe Val Ile Leu Ile Glu  
 180 185 190

Arg Leu Pro Phe Cys Gly His His Ile Ile Pro His Thr Tyr Cys Glu  
 195 200 205

His Met Gly Ile Ala Lys Leu Ala Cys Ala Ser Ile Lys Pro Asn Thr  
 210 215 220

Ile Tyr Gly Leu Thr Val Ala Leu Ser Val Thr Gly Met Asp Val Val  
 225 230 235 240

Leu Ile Ala Thr Ser Tyr Ile Leu Ile Leu Gln Ala Val Leu Arg Leu  
 245 250 255

Pro Ser Lys Asp Ala Gln Phe Arg Ala Phe Ser Thr Cys Gly Ala His  
 260 265 270

Ile Cys Val Ile Leu Val Phe Tyr Ile Pro Ala Phe Phe Ser Phe Phe  
 275 280 285

Thr His Arg Phe Gly His His Val Pro Pro Gln Val His Ile Ile Leu  
 290 295 300

Ala Asn Leu Tyr Leu Leu Val Pro Pro Val Leu Asn Pro Leu Val Tyr  
 305 310 315 320

Gly Ile Asn Thr Lys Gln Ile Arg Leu Arg Ile Leu Asp Phe Phe Val  
 325 330 335

Lys Arg Arg

<210> 21  
 <211> 930  
 <212> DNA  
 <213> M.musculus

<300>  
 <308> X92969  
 <309> 1996-07-01  
 <313> (1)..(930)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(930)

<400> 21

atg cag aga aat aac ttc act gaa gtg ata gag ttc gtc ttc ctg gga Met Gln Arg Asn Asn Phe Thr Glu Val Ile Glu Phe Val Phe Leu Gly 1                      5                      10                      15	48
ttc tcc agc ttt gga aag cat cag ata acc ctc ttt gtg gtt ttc cta Phe Ser Ser Phe Gly Lys His Gln Ile Thr Leu Phe Val Val Phe Leu 20                      25                      30	96
acc atc tac att tta act ctg gct ggc aac atc att ata gtg aca atc Thr Ile Tyr Ile Leu Thr Leu Ala Gly Asn Ile Ile Ile Val Thr Ile 35                      40                      45	144
aca cac ata gac cac cac ctt cac act ccc atg tac ttc ttt ctg agc Thr His Ile Asp His His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser 50                      55                      60	192
atg ttg gca agc tca gag act gtg tac aca ctg gtc att gtc cca cga Met Leu Ala Ser Ser Glu Thr Val Tyr Thr Leu Val Ile Val Pro Arg 65                      70                      75                      80	240
atg ctt tcc agc ctg att ttt tac aac ctt ccc ata tcc ttg gca ggc Met Leu Ser Ser Leu Ile Phe Tyr Asn Leu Pro Ile Ser Leu Ala Gly 85                      90                      95	288
tgc gca acc caa atg ttc ttt ttt gtc act ttg gcc acc aac aac tgc Cys Ala Thr Gln Met Phe Phe Phe Val Thr Leu Ala Thr Asn Asn Cys 100                      105                      110	336
ttt ctg ctc aca gca atg ggt tat gat cgt tat gtg gct att tgt aat Phe Leu Leu Thr Ala Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Asn 115                      120                      125	384
cct ctg aga tat aca atc atc atg agc aag gga atg tgt gcc ttg ttg Pro Leu Arg Tyr Thr Ile Ile Met Ser Lys Gly Met Cys Ala Leu Leu 130                      135                      140	432
gtc tgt ggg tct tta ggc act ggc ctg gtt atg gca gtt ctt cat gtg Val Cys Gly Ser Leu Gly Thr Gly Leu Val Met Ala Val Leu His Val 145                      150                      155                      160	480
cca gcc atg ttc cat ttg ccc ttt tgt ggc acg gtg gtg gag cac ttt Pro Ala Met Phe His Leu Pro Phe Cys Gly Thr Val Val Glu His Phe 165                      170                      175	528
ttc tgt gac ata tac cca gta atg aag ctt tct tgt gtt gat acc act Phe Cys Asp Ile Tyr Pro Val Met Lys Leu Ser Cys Val Asp Thr Thr 180                      185                      190	576
gtc aat gag ata atc aat tat ggt gta agt tca ttt gta att ctt gtg Val Asn Glu Ile Ile Asn Tyr Gly Val Ser Ser Phe Val Ile Leu Val	624



195

200

205

ccc ata ggg ctg ata ttt atc tcc tat gtg ctc att gtc tct tcc atc 672  
Pro Ile Gly Leu Ile Phe Ile Ser Tyr Val Leu Ile Val Ser Ser Ile  
210 215 220

ctt aaa att gtg tcc act gaa ggc cag aag aaa gcc ttt gcc acc tgt 720  
Leu Lys Ile Val Ser Thr Glu Gly Gln Lys Lys Ala Phe Ala Thr Cys  
225 230 235 240

gcc tct cat ctc act gtg gtc att gtc cac tat ggc tgt gcc tcc att 768  
Ala Ser His Leu Thr Val Val Ile Val His Tyr Gly Cys Ala Ser Ile  
245 250 255

gcc tac ctc aaa ccc aaa tca gaa agt tca gta gaa aaa gac ctt ctt 816  
Ala Tyr Leu Lys Pro Lys Ser Glu Ser Ser Val Glu Lys Asp Leu Leu  
260 265 270

ctc tct gtg acc tac act atc atc act ccc ttg ctg aac cct gtt gtc 864  
Leu Ser Val Thr Tyr Thr Ile Ile Thr Pro Leu Leu Asn Pro Val Val  
275 280 285

tac agc ctc agg aac aaa gaa gtc aaa gat gct cta tgc aga gct gtg 912  
Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Asp Ala Leu Cys Arg Ala Val  
290 295 300

ggc aga aac act tct taa 930  
Gly Arg Asn Thr Ser  
305

<210> 22  
<211> 309  
<212> PRT  
<213> M.musculus

<400> 22

Met Gln Arg Asn Asn Phe Thr Glu Val Ile Glu Phe Val Phe Leu Gly  
1 5 10 15

Phe Ser Ser Phe Gly Lys His Gln Ile Thr Leu Phe Val Val Phe Leu  
20 25 30

Thr Ile Tyr Ile Leu Thr Leu Ala Gly Asn Ile Ile Ile Val Thr Ile  
35 40 45

Thr His Ile Asp His His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu Ser  
50 55 60

Met Leu Ala Ser Ser Glu Thr Val Tyr Thr Leu Val Ile Val Pro Arg  
65 70 75 80

Met Leu Ser Ser Leu Ile Phe Tyr Asn Leu Pro Ile Ser Leu Ala Gly  
85 90 95

Cys Ala Thr Gln Met Phe Phe Phe Val Thr Leu Ala Thr Asn Asn Cys  
100 105 110

Phe Leu Leu Thr Ala Met Gly Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Asn  
115 120 125

Pro Leu Arg Tyr Thr Ile Ile Met Ser Lys Gly Met Cys Ala Leu Leu  
130 135 140

Val Cys Gly Ser Leu Gly Thr Gly Leu Val Met Ala Val Leu His Val  
145 150 155 160

Pro Ala Met Phe His Leu Pro Phe Cys Gly Thr Val Val Glu His Phe  
165 170 175

Phe Cys Asp Ile Tyr Pro Val Met Lys Leu Ser Cys Val Asp Thr Thr  
180 185 190

Val Asn Glu Ile Ile Asn Tyr Gly Val Ser Ser Phe Val Ile Leu Val  
195 200 205

Pro Ile Gly Leu Ile Phe Ile Ser Tyr Val Leu Ile Val Ser Ser Ile  
210 215 220

Leu Lys Ile Val Ser Thr Glu Gly Gln Lys Lys Ala Phe Ala Thr Cys  
225 230 235 240

Ala Ser His Leu Thr Val Val Ile Val His Tyr Gly Cys Ala Ser Ile  
245 250 255

Ala Tyr Leu Lys Pro Lys Ser Glu Ser Ser Val Glu Lys Asp Leu Leu  
                   260                  265                  270

Leu Ser Val Thr Tyr Thr Ile Ile Thr Pro Leu Leu Asn Pro Val Val  
                   275                  280                  285

Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Glu Val Lys Asp Ala Leu Cys Arg Ala Val  
                   290                  295                  300

Gly Arg Asn Thr Ser  
 305

<210> 23  
 <211> 957  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<300>  
 <308> AB061229  
 <309> 2001-09-07  
 <313> (1)..(957)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(957)

<400> 23  
 atg ata ctg tct gaa aaa aac aat agt ggg att att ttc acc ctc ttg 48  
 Met Ile Leu Ser Glu Lys Asn Asn Ser Gly Ile Ile Phe Thr Leu Leu  
 1                  5                  10                  15

ggc ttc tca gat tat cct gac ctt aaa gtc cct ctc ttc ttg gtg ttt 96  
 Gly Phe Ser Asp Tyr Pro Asp Leu Lys Val Pro Leu Phe Leu Val Phe  
                   20                  25                  30

ctc gtc att tac agc atc act gtg gta gga aat att ggt atg atc ctc 144  
 Leu Val Ile Tyr Ser Ile Thr Val Val Gly Asn Ile Gly Met Ile Leu  
                   35                  40                  45

gtg atc aga att aat ccc caa ctg cac tcc cct atg tac ttc ttc ctc 192  
 Val Ile Arg Ile Asn Pro Gln Leu His Ser Pro Met Tyr Phe Phe Leu  
                   50                  55                  60

agc cac ctc tcc ttt gtg gat ttc tgc tat tct tcg atc att gct ccc 240  
 Ser His Leu Ser Phe Val Asp Phe Cys Tyr Ser Ser Ile Ile Ala Pro  
 65 70 75 80

aag atg ctg gtg aac ctt gtt gca aaa gac ata acc att tca ttt gta 288  
 Lys Met Leu Val Asn Leu Val Ala Lys Asp Ile Thr Ile Ser Phe Val  
 85 90 95

gaa tgc ata gta caa tat ttt tta ttt tgt gtc ttt gta gta act gaa 336  
 Glu Cys Ile Val Gln Tyr Phe Leu Phe Cys Val Phe Val Val Thr Glu  
 100 105 110

gcc ttt tta tta gtg gtt atg gca tat gac cga ttt gtg gct atc tgt 384  
 Ala Phe Leu Leu Val Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Ile Cys  
 115 120 125

aac cct ctg ctc tac aca gta gcc atg tcc cag aaa ctc tgt atc aca 432  
 Asn Pro Leu Leu Tyr Thr Val Ala Met Ser Gln Lys Leu Cys Ile Thr  
 130 135 140

ctg gtg gtg gga tcc tac gca tgg ggg ttc aca tgt tcc ttg aca ctg 480  
 Leu Val Val Gly Ser Tyr Ala Trp Gly Phe Thr Cys Ser Leu Thr Leu  
 145 150 155 160

acg tgt tct act gtg caa tta tct ttt cat ggt gtc aat agg atc gat 528  
 Thr Cys Ser Thr Val Gln Leu Ser Phe His Gly Val Asn Arg Ile Asp  
 165 170 175

cac ttc ttc tgt gaa ctc tct tca ctg cta gcc ctt tct tcc tct gat 576  
 His Phe Phe Cys Glu Leu Ser Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Ser Asp  
 180 185 190

act ctc atc agt caa tta ctg ctg ttt gtc ttt gcc aca ttt aat gct 624  
 Thr Leu Ile Ser Gln Leu Leu Leu Phe Val Phe Ala Thr Phe Asn Ala  
 195 200 205

gtc agc aca tta ctc ctt att ctg ttg tct tac ctg ttc att gtt gtc 672  
 Val Ser Thr Leu Leu Leu Ile Leu Leu Ser Tyr Leu Phe Ile Val Val  
 210 215 220

act gtt ctt aag atg cgt tca gcc agt ggg cgt cgt aag gct ttc tcc 720  
 Thr Val Leu Lys Met Arg Ser Ala Ser Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser  
 225 230 235 240

acc tgt gca tcc cat ctg gca gcc atc act atc ttc cat ggt acc att 768  
 Thr Cys Ala Ser His Leu Ala Ala Ile Thr Ile Phe His Gly Thr Ile  
 245 250 255

tta ttc ctt ttt tgt gtt ccc aac tct aag aat tcc agg ctc aca gtc 816  
 Leu Phe Leu Phe Cys Val Pro Asn Ser Lys Asn Ser Arg Leu Thr Val



Ala Phe Leu Leu Val Val Met Ala Tyr Asp Arg Phe Val Ala Ile Cys  
 115 120 125

Asn Pro Leu Leu Tyr Thr Val Ala Met Ser Gln Lys Leu Cys Ile Thr  
 130 135 140

Leu Val Val Gly Ser Tyr Ala Trp Gly Phe Thr Cys Ser Leu Thr Leu  
 145 150 155 160

Thr Cys Ser Thr Val Gln Leu Ser Phe His Gly Val Asn Arg Ile Asp  
 165 170 175

His Phe Phe Cys Glu Leu Ser Ser Leu Leu Ala Leu Ser Ser Ser Asp  
 180 185 190

Thr Leu Ile Ser Gln Leu Leu Leu Phe Val Phe Ala Thr Phe Asn Ala  
 195 200 205

Val Ser Thr Leu Leu Leu Ile Leu Leu Ser Tyr Leu Phe Ile Val Val  
 210 215 220

Thr Val Leu Lys Met Arg Ser Ala Ser Gly Arg Arg Lys Ala Phe Ser  
 225 230 235 240

Thr Cys Ala Ser His Leu Ala Ala Ile Thr Ile Phe His Gly Thr Ile  
 245 250 255

Leu Phe Leu Phe Cys Val Pro Asn Ser Lys Asn Ser Arg Leu Thr Val  
 260 265 270

Lys Val Gly Ser Val Phe Tyr Thr Val Val Ile Pro Met Leu Asn Pro  
 275 280 285

Ile Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Val Gln Asp Thr Ile Arg Lys  
 290 295 300

Ile Met Thr Leu Ile Ser Cys Val Lys Asn Asp Arg His Asn  
 305 310 315

<210> 25  
 <211> 1344  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<300>  
 <308> AJ133424  
 <309> 2003-02-01  
 <313> (1)..(1344)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (61)..(1020)

<400> 25  
 ggaggaagac aatgttgatg ctgattgctg agttcctgca ggtttcaaac cgaatgtacc 60  
 atg gac aga tcc aat gag acc gcc ccc ctg tcc ggc ttc att ctc ctg 108  
 Met Asp Arg Ser Asn Glu Thr Ala Pro Leu Ser Gly Phe Ile Leu Leu  
 1 5 10 15  
 ggc ctc tct gcc cac cca aag ctg gag aaa acc ttc ttc gtg ctc atc 156  
 Gly Leu Ser Ala His Pro Lys Leu Glu Lys Thr Phe Phe Val Leu Ile  
 20 25 30  
 ctg atg atg tac ctg gtg atc ctg ctg ggc aac ggc gtc ctc atc ctg 204  
 Leu Met Met Tyr Leu Val Ile Leu Leu Gly Asn Gly Val Leu Ile Leu  
 35 40 45  
 gtg agc atc ctc gac tcc cac ctg cac acg ccc atg tac ttc ttc ctg 252  
 Val Ser Ile Leu Asp Ser His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu  
 50 55 60  
 ggg aac ctc tcc ttc ctg gac atc tgc tac act acc tcc tct gtc ccc 300  
 Gly Asn Leu Ser Phe Leu Asp Ile Cys Tyr Thr Thr Ser Ser Val Pro  
 65 70 75 80  
 ctc att ctg gac agc ttt ctg act ccc agg aag acc atc tcc ttc tcg 348  
 Leu Ile Leu Asp Ser Phe Leu Thr Pro Arg Lys Thr Ile Ser Phe Ser  
 85 90 95  
 ggc tgt gcc gtg cag atg ttt ctc tcc ttc gcc atg gga gcc acg gag 396  
 Gly Cys Ala Val Gln Met Phe Leu Ser Phe Ala Met Gly Ala Thr Glu  
 100 105 110  
 tgt gtg ctc ctg agt atg atg gcg ttt gat cgt tat gtg gcc atc tgc 444  
 Cys Val Leu Leu Ser Met Met Ala Phe Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys

115	120	125	
aac ccc ctt aga tat cct gtg gtc atg aac aag gct gcc tat gtg ccc			492
Asn Pro Leu Arg Tyr Pro Val Val Met Asn Lys Ala Ala Tyr Val Pro			
130	135	140	
atg gct gcc agt tcc tgg gca ggt ggt atc act aat tct gta gtg cag			540
Met Ala Ala Ser Ser Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Ser Val Val Gln			
145	150	155	160
aca tct ttg gca atg cgg ctg ccc ttc tgt ggg gac aat gtc atc aat			588
Thr Ser Leu Ala Met Arg Leu Pro Phe Cys Gly Asp Asn Val Ile Asn			
165	170	175	
cac ttc acc tgt gag atc ctg gca gtc ctg aaa ctg gcc tgt gct gac			636
His Phe Thr Cys Glu Ile Leu Ala Val Leu Lys Leu Ala Cys Ala Asp			
180	185	190	
atc tcc atc aat gtc atc agc atg gtt gtg gcc aac atg atc ttc ttg			684
Ile Ser Ile Asn Val Ile Ser Met Val Val Ala Asn Met Ile Phe Leu			
195	200	205	
gca gtc cca gtc ctc ttc atc ttt gtc tcc tat gtc ttc atc ctt gtg			732
Ala Val Pro Val Leu Phe Ile Phe Val Ser Tyr Val Phe Ile Leu Val			
210	215	220	
aca atc ctg agg atc ccc tct gct gag ggg agg aag aag gcc ttc tcc			780
Thr Ile Leu Arg Ile Pro Ser Ala Glu Gly Arg Lys Lys Ala Phe Ser			
225	230	235	240
acc tgc tct gcc cac ctc acc gtg gta ctt gtc ttc tat gga acc atc			828
Thr Cys Ser Ala His Leu Thr Val Val Leu Val Phe Tyr Gly Thr Ile			
245	250	255	
ctc ttc atg tac ggg aag ccc aag tcc aag gac cca ctg ggg gca gac			876
Leu Phe Met Tyr Gly Lys Pro Lys Ser Lys Asp Pro Leu Gly Ala Asp			
260	265	270	
aag cag gac ctt gca gac aag ctc atc tcc ctc ttc tat gga gtg gtg			924
Lys Gln Asp Leu Ala Asp Lys Leu Ile Ser Leu Phe Tyr Gly Val Val			
275	280	285	
acc ccc atg cta aac ccc atc atc tac agc ttg aga aac aag gac gtg			972
Thr Pro Met Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Val			
290	295	300	
agg gct gct gtg agg aac ctg gtg ggc cag aaa cac cta act gag tga			1020
Arg Ala Ala Val Arg Asn Leu Val Gly Gln Lys His Leu Thr Glu			
305	310	315	



ctgtcacagt gcagaacttc caacctcttc attgtgtttg tgagggaaga gtggtgcaat 1080  
 gaagaggagc cacttcccca aggtccaagt aatgaactca gaactaagac tataaacaaa 1140  
 ctatcaacgt tccttaagca ccaatgcttc tagttaacag gctggaagga caagccttta 1200  
 cacctttgga gagaatggct ggttgtcagc tttgtgttca accttagtgg cgctcgtagaa 1260  
 ctactctttc atgaccagag gctggcacag atctctggaa agatgctgac atgcataact 1320  
 aggagacaga tgcaaagcct gggt 1344

<210> 26  
 <211> 319  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 26

Met Asp Arg Ser Asn Glu Thr Ala Pro Leu Ser Gly Phe Ile Leu Leu  
 1 5 10 15

Gly Leu Ser Ala His Pro Lys Leu Glu Lys Thr Phe Phe Val Leu Ile  
 20 25 30

Leu Met Met Tyr Leu Val Ile Leu Leu Gly Asn Gly Val Leu Ile Leu  
 35 40 45

Val Ser Ile Leu Asp Ser His Leu His Thr Pro Met Tyr Phe Phe Leu  
 50 55 60

Gly Asn Leu Ser Phe Leu Asp Ile Cys Tyr Thr Thr Ser Ser Val Pro  
 65 70 75 80

Leu Ile Leu Asp Ser Phe Leu Thr Pro Arg Lys Thr Ile Ser Phe Ser  
 85 90 95

Gly Cys Ala Val Gln Met Phe Leu Ser Phe Ala Met Gly Ala Thr Glu  
 100 105 110

Cys Val Leu Leu Ser Met Met Ala Phe Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys  
 115 120 125

Asn Pro Leu Arg Tyr Pro Val Val Met Asn Lys Ala Ala Tyr Val Pro  
130 135 140

Met Ala Ala Ser Ser Trp Ala Gly Gly Ile Thr Asn Ser Val Val Gln  
145 150 155 160

Thr Ser Leu Ala Met Arg Leu Pro Phe Cys Gly Asp Asn Val Ile Asn  
165 170 175

His Phe Thr Cys Glu Ile Leu Ala Val Leu Lys Leu Ala Cys Ala Asp  
180 185 190

Ile Ser Ile Asn Val Ile Ser Met Val Val Ala Asn Met Ile Phe Leu  
195 200 205

Ala Val Pro Val Leu Phe Ile Phe Val Ser Tyr Val Phe Ile Leu Val  
210 215 220

Thr Ile Leu Arg Ile Pro Ser Ala Glu Gly Arg Lys Lys Ala Phe Ser  
225 230 235 240

Thr Cys Ser Ala His Leu Thr Val Val Leu Val Phe Tyr Gly Thr Ile  
245 250 255

Leu Phe Met Tyr Gly Lys Pro Lys Ser Lys Asp Pro Leu Gly Ala Asp  
260 265 270

Lys Gln Asp Leu Ala Asp Lys Leu Ile Ser Leu Phe Tyr Gly Val Val  
275 280 285

Thr Pro Met Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Ser Leu Arg Asn Lys Asp Val  
290 295 300

Arg Ala Ala Val Arg Asn Leu Val Gly Gln Lys His Leu Thr Glu  
305 310 315

<210> 27  
 <211> 942  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<300>  
 <308> AF102523  
 <309> 1999-02-08  
 <313> (1)..(942)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (1)..(942)

<400> 27  
 atg gcg aac agc act act gtt act gag ttt att ttg ctg ggg ctg tca 48  
 Met Ala Asn Ser Thr Thr Val Thr Glu Phe Ile Leu Leu Gly Leu Ser  
 1 5 10 15  
 gat gcc tgt gag ctg cag gtg ctc ata ttc ctg ggc ttt ctc ctg acc 96  
 Asp Ala Cys Glu Leu Gln Val Leu Ile Phe Leu Gly Phe Leu Leu Thr  
 20 25 30  
 tac ttc ctc att ctg ctg gga aac ttc ctc atc atc ttc atc acc ctt 144  
 Tyr Phe Leu Ile Leu Leu Gly Asn Phe Leu Ile Ile Phe Ile Thr Leu  
 35 40 45  
 gtg gac agg cgc ctt tac acc ccc atg tat tac ttc ctc cgc aac ttt 192  
 Val Asp Arg Arg Leu Tyr Thr Pro Met Tyr Tyr Phe Leu Arg Asn Phe  
 50 55 60  
 gcc atg ctg gag atc tgg ttc acc tct gtc atc ttc ccc aag atg cta 240  
 Ala Met Leu Glu Ile Trp Phe Thr Ser Val Ile Phe Pro Lys Met Leu  
 65 70 75 80  
 acc aac atc atc aca gga cat aag acc atc tcc cta cta ggt tgt ttc 288  
 Thr Asn Ile Ile Thr Gly His Lys Thr Ile Ser Leu Leu Gly Cys Phe  
 85 90 95  
 ctc caa gca ttc ctc tat ttc ttc ctt ggc acc act gag ttc ttt cta 336  
 Leu Gln Ala Phe Leu Tyr Phe Phe Leu Gly Thr Thr Glu Phe Phe Leu  
 100 105 110  
 ctg gca gtg atg tcc ttt gac agg tat gtg gcc att tgt aac cct ttg 384  
 Leu Ala Val Met Ser Phe Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Asn Pro Leu  
 115 120 125  
 cgt tat gcc acc att atg agc aaa aga gtc tgt gtc cag ctt gtg ttt 432

Arg Tyr Ala Thr Ile Met Ser Lys Arg Val Cys Val Gln Leu Val Phe	
130 135 140	
tgc tca tgg atg tct gga ttg ctt ctc atc ata gtt cct agt tca att	480
Cys Ser Trp Met Ser Gly Leu Leu Leu Ile Ile Val Pro Ser Ser Ile	
145 150 155 160	
gta ttt cag cag cca ttc tgt ggc cca aac atc att aat cat ttc ttc	528
Val Phe Gln Gln Pro Phe Cys Gly Pro Asn Ile Ile Asn His Phe Phe	
165 170 175	
tgt gac aac ttt cca ctt atg gaa ctc ata tgt gca gat act agc ctg	576
Cys Asp Asn Phe Pro Leu Met Glu Leu Ile Cys Ala Asp Thr Ser Leu	
180 185 190	
gta gag ttc ctg ggt ttt gtt att gcc aat ttc agc ctc ctg ggc act	624
Val Glu Phe Leu Gly Phe Val Ile Ala Asn Phe Ser Leu Leu Gly Thr	
195 200 205	
ctg gct gtg act gcc acc tgc tat ggc cac att ctc tat acc att cta	672
Leu Ala Val Thr Ala Thr Cys Tyr Gly His Ile Leu Tyr Thr Ile Leu	
210 215 220	
cac att cct tca gcc aag gag agg aag aaa gcc ttc tca act tgc tcc	720
His Ile Pro Ser Ala Lys Glu Arg Lys Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ser	
225 230 235 240	
tct cat att att gtg gtg tct ctc ttc tac ggc agc tgt atc ttc atg	768
Ser His Ile Ile Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Ser Cys Ile Phe Met	
245 250 255	
tat gtc cgg tct ggc aag aat gga cag ggg gag gat cat aac aag gtg	816
Tyr Val Arg Ser Gly Lys Asn Gly Gln Gly Glu Asp His Asn Lys Val	
260 265 270	
gtg gca ttg ctc aac act gta gtg aca ccc aca ctc aac ccc ttc atc	864
Val Ala Leu Leu Asn Thr Val Val Thr Pro Thr Leu Asn Pro Phe Ile	
275 280 285	
tac act ctg agg aac aag cag gtg aag cag gta ttt agg gaa cac gta	912
Tyr Thr Leu Arg Asn Lys Gln Val Lys Gln Val Phe Arg Glu His Val	
290 295 300	
agc aag ttc caa aag ttc agc cag acg tga	942
Ser Lys Phe Gln Lys Phe Ser Gln Thr	
305 310	

&lt;210&gt; 28

&lt;211&gt; 313

<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 28

Met Ala Asn Ser Thr Thr Val Thr Glu Phe Ile Leu Leu Gly Leu Ser  
1 5 10 15

Asp Ala Cys Glu Leu Gln Val Leu Ile Phe Leu Gly Phe Leu Leu Thr  
20 25 30

Tyr Phe Leu Ile Leu Leu Gly Asn Phe Leu Ile Ile Phe Ile Thr Leu  
35 40 45

Val Asp Arg Arg Leu Tyr Thr Pro Met Tyr Tyr Phe Leu Arg Asn Phe  
50 55 60

Ala Met Leu Glu Ile Trp Phe Thr Ser Val Ile Phe Pro Lys Met Leu  
65 70 75 80

Thr Asn Ile Ile Thr Gly His Lys Thr Ile Ser Leu Leu Gly Cys Phe  
85 90 95

Leu Gln Ala Phe Leu Tyr Phe Phe Leu Gly Thr Thr Glu Phe Phe Leu  
100 105 110

Leu Ala Val Met Ser Phe Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Asn Pro Leu  
115 120 125

Arg Tyr Ala Thr Ile Met Ser Lys Arg Val Cys Val Gln Leu Val Phe  
130 135 140

Cys Ser Trp Met Ser Gly Leu Leu Leu Ile Ile Val Pro Ser Ser Ile  
145 150 155 160

Val Phe Gln Gln Pro Phe Cys Gly Pro Asn Ile Ile Asn His Phe Phe  
165 170 175

Cys Asp Asn Phe Pro Leu Met Glu Leu Ile Cys Ala Asp Thr Ser Leu

180

185

190

Val Glu Phe Leu Gly Phe Val Ile Ala Asn Phe Ser Leu Leu Gly Thr  
195 200 205

Leu Ala Val Thr Ala Thr Cys Tyr Gly His Ile Leu Tyr Thr Ile Leu  
210 215 220

His Ile Pro Ser Ala Lys Glu Arg Lys Lys Ala Phe Ser Thr Cys Ser  
225 230 235 240

Ser His Ile Ile Val Val Ser Leu Phe Tyr Gly Ser Cys Ile Phe Met  
245 250 255

Tyr Val Arg Ser Gly Lys Asn Gly Gln Gly Glu Asp His Asn Lys Val  
260 265 270

Val Ala Leu Leu Asn Thr Val Val Thr Pro Thr Leu Asn Pro Phe Ile  
275 280 285

Tyr Thr Leu Arg Asn Lys Gln Val Lys Gln Val Phe Arg Glu His Val  
290 295 300

Ser Lys Phe Gln Lys Phe Ser Gln Thr  
305 310

<210> 29  
<211> 669  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<300>  
<308> AF102531  
<309> 1999-02-08  
<313> (1)..(669)

<220>  
<221> CDS  
<222> (1)..(669)

<400> 29  
 tgc aac tta gcg acc atg gat att atc tgc acc tcc tct gta ctg ccc 48  
 Cys Asn Leu Ala Thr Met Asp Ile Ile Cys Thr Ser Ser Val Leu Pro  
 1 5 10 15  
  
 aag gcg ctg gtt ggt cta ctg tct gag gaa aac acc acc tcc ttc aaa 96  
 Lys Ala Leu Val Gly Leu Leu Ser Glu Glu Asn Thr Thr Ser Phe Lys  
 20 25 30  
  
 ggg tgc atg act cag ctc ttc ttt ctt gtg tgg tct gga tcc tct gag 144  
 Gly Cys Met Thr Gln Leu Phe Phe Leu Val Trp Ser Gly Ser Ser Glu  
 35 40 45  
  
 ctg ctg ctg ctc aca gtc atg gcc tat gac cgc tat gtg gcc atc tgt 192  
 Leu Leu Leu Leu Thr Val Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys  
 50 55 60  
  
 ttg ccc ctg cat tac agc tct agg atg agt cca cag ctc tgt ggg acc 240  
 Leu Pro Leu His Tyr Ser Ser Arg Met Ser Pro Gln Leu Cys Gly Thr  
 65 70 75 80  
  
 ttt gcc gtg ggt gta tgg tcc atc tgc gca cta aat gca tct atc aac 288  
 Phe Ala Val Gly Val Trp Ser Ile Cys Ala Leu Asn Ala Ser Ile Asn  
 85 90 95  
  
 act ggt ctg atg aca cgg ctg tca ttc tgt ggc ccc aag gtc atc acc 336  
 Thr Gly Leu Met Thr Arg Leu Ser Phe Cys Gly Pro Lys Val Ile Thr  
 100 105 110  
  
 cac ttc ttc tgt gag att ccc cca ctc ctc ctg ctc tcc tgt agt cct 384  
 His Phe Phe Cys Glu Ile Pro Pro Leu Leu Leu Leu Ser Cys Ser Pro  
 115 120 125  
  
 aca tat ata aat agc gtt atg act ctt gtg gca gat gcc ttt tat gga 432  
 Thr Tyr Ile Asn Ser Val Met Thr Leu Val Ala Asp Ala Phe Tyr Gly  
 130 135 140  
  
 ggc atc aat ttt tta ctt acc ttg cta tcc tat ggc tgc atc att gcc 480  
 Gly Ile Asn Phe Leu Leu Thr Leu Leu Ser Tyr Gly Cys Ile Ile Ala  
 145 150 155 160  
  
 agc atc ctg cgc atg cgt tct gct gag ggc aag agg aag gcc ttt tct 528  
 Ser Ile Leu Arg Met Arg Ser Ala Glu Gly Lys Arg Lys Ala Phe Ser  
 165 170 175  
  
 acc tgc tca tcc cac ctc att gtg gtc tct gtg tac tac tca tct gtg 576  
 Thr Cys Ser Ser His Leu Ile Val Val Ser Val Tyr Tyr Ser Ser Val  
 180 185 190  
  
 ttc tgt gcc tat gtc agc cct gct tct agc tac agc cca gaa aga agc 624

Phe Cys Ala Tyr Val Ser Pro Ala Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Arg Ser  
 195 200 205

aaa gtt tcc tca gtg ctg tac tca gtc ctc agc cca acc ctc aac 669  
 Lys Val Ser Ser Val Leu Tyr Ser Val Leu Ser Pro Thr Leu Asn  
 210 215 220

<210> 30  
 <211> 223  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 30

Cys Asn Leu Ala Thr Met Asp Ile Ile Cys Thr Ser Ser Val Leu Pro  
 1 5 10 15

Lys Ala Leu Val Gly Leu Leu Ser Glu Glu Asn Thr Thr Ser Phe Lys  
 20 25 30

Gly Cys Met Thr Gln Leu Phe Phe Leu Val Trp Ser Gly Ser Ser Glu  
 35 40 45

Leu Leu Leu Leu Thr Val Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys  
 50 55 60

Leu Pro Leu His Tyr Ser Ser Arg Met Ser Pro Gln Leu Cys Gly Thr  
 65 70 75 80

Phe Ala Val Gly Val Trp Ser Ile Cys Ala Leu Asn Ala Ser Ile Asn  
 85 90 95

Thr Gly Leu Met Thr Arg Leu Ser Phe Cys Gly Pro Lys Val Ile Thr  
 100 105 110

His Phe Phe Cys Glu Ile Pro Pro Leu Leu Leu Leu Ser Cys Ser Pro  
 115 120 125

Thr Tyr Ile Asn Ser Val Met Thr Leu Val Ala Asp Ala Phe Tyr Gly  
 130 135 140



Gly Ile Asn Phe Leu Leu Thr Leu Leu Ser Tyr Gly Cys Ile Ile Ala  
145 150 155 160

Ser Ile Leu Arg Met Arg Ser Ala Glu Gly Lys Arg Lys Ala Phe Ser  
165 170 175

Thr Cys Ser Ser His Leu Ile Val Val Ser Val Tyr Tyr Ser Ser Val  
180 185 190

Phe Cys Ala Tyr Val Ser Pro Ala Ser Ser Tyr Ser Pro Glu Arg Ser  
195 200 205

Lys Val Ser Ser Val Leu Tyr Ser Val Leu Ser Pro Thr Leu Asn  
210 215 220

<210> 31  
<211> 1661  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<300>  
<308> AF121974  
<309> 1999-04-25  
<313> (1)..(1661)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (3)..(3)  
<223> n is a, c, g, or t

<220>  
<221> CDS  
<222> (303)..(1307)

<400> 31  
gtntacatag tgagttcgag gccagccagg gctacacaga caaacctgt ctcgaaaaac 60  
caaaaaaaaaa aaaaaaaaaa agaattcatt aatgaaaaag aagggggaaa atggagggcc 120  
atggaaagta gctacttcta acatacaact cttcatttcc tccatagaaa tgctgtagtt 180  
aatgtctaca cccagttccag cctggtgagg ctggggcagg tcctagcagg gcctttcagg 240

gactgaaccc cggcatcctg cccctcccct ctccctggag cctccccaag ccctcaggcg 300

tc atg tca ggg tgg agc aat ggc acc tac aat gag tcc tac acc agc 347  
 Met Ser Gly Trp Ser Asn Gly Thr Tyr Asn Glu Ser Tyr Thr Ser  
 1 5 10 15

ttc ctc ctc atg ggc ttc cca ggg atg cag gaa gcc aga gcc ctc ctg 395  
 Phe Leu Leu Met Gly Phe Pro Gly Met Gln Glu Ala Arg Ala Leu Leu  
 20 25 30

gtg ctg ccc ttc ctc agc ctc tac ctg gtg atc ctc ttc acc aat gcc 443  
 Val Leu Pro Phe Leu Ser Leu Tyr Leu Val Ile Leu Phe Thr Asn Ala  
 35 40 45

ctg gtc atc cac acg gtg gca tcc cag cgc agc ctg cac cag ccc atg 491  
 Leu Val Ile His Thr Val Ala Ser Gln Arg Ser Leu His Gln Pro Met  
 50 55 60

tac ctg ctc att gcc ctg ctc ctg gct gtc aat atc tgc gct gcc acc 539  
 Tyr Leu Leu Ile Ala Leu Leu Leu Ala Val Asn Ile Cys Ala Ala Thr  
 65 70 75

acc gtg gtg ccc ccc atg ctc ttc agc ttc tcc aca cgc ttc aac cgc 587  
 Thr Val Val Pro Pro Met Leu Phe Ser Phe Ser Thr Arg Phe Asn Arg  
 80 85 90 95

atc tcc ctc cct cga tgc ttg gga caa atg ttc tgc atc tac ttc ctt 635  
 Ile Ser Leu Pro Arg Cys Leu Gly Gln Met Phe Cys Ile Tyr Phe Leu  
 100 105 110

att gtc ttt gac tgc aac atc ctc ctg gtc atg gct cta gat cgc tat 683  
 Ile Val Phe Asp Cys Asn Ile Leu Leu Val Met Ala Leu Asp Arg Tyr  
 115 120 125

gtg gct atc tgc tac cct ctc cgc tac cca gaa ata gtg aca gga cag 731  
 Val Ala Ile Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Pro Glu Ile Val Thr Gly Gln  
 130 135 140

tta ctg gct ggt ctg gtg gtg ctg gca gtc acc agg agc aca agc att 779  
 Leu Leu Ala Gly Leu Val Val Leu Ala Val Thr Arg Ser Thr Ser Ile  
 145 150 155

gtt gct cca gtg gtg gtg ctg gcc tcg cgg gtt cgc ttc tgt cgc tca 827  
 Val Ala Pro Val Val Val Leu Ala Ser Arg Val Arg Phe Cys Arg Ser  
 160 165 170 175

gat gtg atc cgc cac ttt gcc tgt gag cac atg gcc ctg atg aag ctt 875  
 Asp Val Ile Arg His Phe Ala Cys Glu His Met Ala Leu Met Lys Leu  
 180 185 190

tcc tgt ggg gac atc tcg ctg aat aag acg gtg gga ctc act gtt cgc 923  
 Ser Cys Gly Asp Ile Ser Leu Asn Lys Thr Val Gly Leu Thr Val Arg  
 195 200 205

atc ttc aac cga gtc ctg gat atg ctc ctg tta ggt gcc tcc tac tcc 971  
 Ile Phe Asn Arg Val Leu Asp Met Leu Leu Leu Gly Ala Ser Tyr Ser  
 210 215 220

cgc atc atc cat gct gcc ttc agg atc tca tca ggt gga gca cgg tcc 1019  
 Arg Ile Ile His Ala Ala Phe Arg Ile Ser Ser Gly Gly Ala Arg Ser  
 225 230 235

aaa gcc ctg aac acc tgt ggc tcc cac ctg ctg gtc atc ttc acc gtc 1067  
 Lys Ala Leu Asn Thr Cys Gly Ser His Leu Leu Val Ile Phe Thr Val  
 240 245 250 255

tac tcc tcc acc atg tcc tca tcc att gtc tac cgt gtg gca cgc act 1115  
 Tyr Ser Ser Thr Met Ser Ser Ser Ile Val Tyr Arg Val Ala Arg Thr  
 260 265 270

gcc tcc caa gat gtg cac aac ttg ctt agt gct ttc tat ctg ttg ctc 1163  
 Ala Ser Gln Asp Val His Asn Leu Leu Ser Ala Phe Tyr Leu Leu Leu  
 275 280 285

ccc tgt ctg gtc aac ccc atc atc tac ggg gcc aga acc aag gaa atc 1211  
 Pro Cys Leu Val Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Ala Arg Thr Lys Glu Ile  
 290 295 300

agg cag cac ctg gta gct ctg ttc caa agg act cag caa cag gtc ttc 1259  
 Arg Gln His Leu Val Ala Leu Phe Gln Arg Thr Gln Gln Gln Val Phe  
 305 310 315

act gag aag ccc cag tcc ctg ccc tcg aat aga gag ctt cct gga tga 1307  
 Thr Glu Lys Pro Gln Ser Leu Pro Ser Asn Arg Glu Leu Pro Gly  
 320 325 330

ttgtccagaa tttgtgggtc tcaaaatcac tttcactatt cagtgaagga ggggcattca 1367

agtgggcatt cgtctctggt atattttgtc tcggctatatt tagttcagca tcctatattat 1427

gagaaggggtc tattctatat ctccagctgt ctagaactcc ttaagtggcc caggatgacc 1487

tggaacccaa acaattctcc tttcttagtt tgccaaatgc tagcattaga ggcatgagtc 1547

acagtgcctg gcttatctgc actcactg gagagcctca tgtctgcttt ccaaaaagca 1607

cctactcact ctgaactagc aactgaaagc aagctctaac cctggcttga agtt 1661

<211> 334  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 32

Met Ser Gly Trp Ser Asn Gly Thr Tyr Asn Glu Ser Tyr Thr Ser Phe  
1 5 10 15

Leu Leu Met Gly Phe Pro Gly Met Gln Glu Ala Arg Ala Leu Leu Val  
20 25 30

Leu Pro Phe Leu Ser Leu Tyr Leu Val Ile Leu Phe Thr Asn Ala Leu  
35 40 45

Val Ile His Thr Val Ala Ser Gln Arg Ser Leu His Gln Pro Met Tyr  
50 55 60

Leu Leu Ile Ala Leu Leu Leu Ala Val Asn Ile Cys Ala Ala Thr Thr  
65 70 75 80

Val Val Pro Pro Met Leu Phe Ser Phe Ser Thr Arg Phe Asn Arg Ile  
85 90 95

Ser Leu Pro Arg Cys Leu Gly Gln Met Phe Cys Ile Tyr Phe Leu Ile  
100 105 110

Val Phe Asp Cys Asn Ile Leu Leu Val Met Ala Leu Asp Arg Tyr Val  
115 120 125

Ala Ile Cys Tyr Pro Leu Arg Tyr Pro Glu Ile Val Thr Gly Gln Leu  
130 135 140

Leu Ala Gly Leu Val Val Leu Ala Val Thr Arg Ser Thr Ser Ile Val  
145 150 155 160

Ala Pro Val Val Val Leu Ala Ser Arg Val Arg Phe Cys Arg Ser Asp  
165 170 175

Val Ile Arg His Phe Ala Cys Glu His Met Ala Leu Met Lys Leu Ser  
180 185 190

Cys Gly Asp Ile Ser Leu Asn Lys Thr Val Gly Leu Thr Val Arg Ile  
195 200 205

Phe Asn Arg Val Leu Asp Met Leu Leu Leu Gly Ala Ser Tyr Ser Arg  
210 215 220

Ile Ile His Ala Ala Phe Arg Ile Ser Ser Gly Gly Ala Arg Ser Lys  
225 230 235 240

Ala Leu Asn Thr Cys Gly Ser His Leu Leu Val Ile Phe Thr Val Tyr  
245 250 255

Ser Ser Thr Met Ser Ser Ser Ile Val Tyr Arg Val Ala Arg Thr Ala  
260 265 270

Ser Gln Asp Val His Asn Leu Leu Ser Ala Phe Tyr Leu Leu Leu Pro  
275 280 285

Cys Leu Val Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Ala Arg Thr Lys Glu Ile Arg  
290 295 300

Gln His Leu Val Ala Leu Phe Gln Arg Thr Gln Gln Gln Val Phe Thr  
305 310 315 320

Glu Lys Pro Gln Ser Leu Pro Ser Asn Arg Glu Leu Pro Gly  
325 330

<210> 33  
<211> 1116  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<300>  
<308> AF121975  
<309> 1999-04-25  
<313> (1)..(1116)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (15)..(15)

&lt;223&gt; n is a, c, g, or t

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (50)..(1015)

&lt;400&gt; 33

caagctggct cttcntactg tctctccatt agtttttagtc gtcacggga atg aat tca 58  
 Met Asn Ser  
 1

aaa gca agc atg ctt gga act aac ttc act atc atc cat cca act gtg 106  
 Lys Ala Ser Met Leu Gly Thr Asn Phe Thr Ile Ile His Pro Thr Val  
 5 10 15

ttc atc ctg ctt gga atc cca ggg ctg gag cag tac cac acc tgg ctt 154  
 Phe Ile Leu Leu Gly Ile Pro Gly Leu Glu Gln Tyr His Thr Trp Leu  
 20 25 30 35

tct att cct ttt tgt ctt atg tac att gct gca gtc ttg ggg aac gga 202  
 Ser Ile Pro Phe Cys Leu Met Tyr Ile Ala Ala Val Leu Gly Asn Gly  
 40 45 50

gcc ctc atc ctt gtt gtc ctg agt gaa cgc acc ctc cat gag ccc atg 250  
 Ala Leu Ile Leu Val Val Leu Ser Glu Arg Thr Leu His Glu Pro Met  
 55 60 65

tat gtc ttt ctg tcc atg ctg gct ggc act gat att ctc ctg tca acc 298  
 Tyr Val Phe Leu Ser Met Leu Ala Gly Thr Asp Ile Leu Leu Ser Thr  
 70 75 80

acc act gtg cct aag acc ttg gct atc ttt tgg ttc cat gct ggg gag 346  
 Thr Thr Val Pro Lys Thr Leu Ala Ile Phe Trp Phe His Ala Gly Glu  
 85 90 95

atc ccc ttt gat gcc tgc att gct cag atg ttt ttc atc cac gtt gct 394  
 Ile Pro Phe Asp Ala Cys Ile Ala Gln Met Phe Phe Ile His Val Ala  
 100 105 110 115

ttt gtg gct gag tcg gga atc ctt ctg gcc atg gca ttt gac cga tat 442  
 Phe Val Ala Glu Ser Gly Ile Leu Leu Ala Met Ala Phe Asp Arg Tyr  
 120 125 130

gtg gct att tgt act cct ctg aga tac tca gcc gtc tta aca cct atg 490  
 Val Ala Ile Cys Thr Pro Leu Arg Tyr Ser Ala Val Leu Thr Pro Met  
 135 140 145

gca att gga aaa atg acc ctg gcc atc tgg gga cgg agc att ggg aca 538  
 Ala Ile Gly Lys Met Thr Leu Ala Ile Trp Gly Arg Ser Ile Gly Thr  
 150 155 160

att ttc cct atc ata ttt ctg ctg aag agg ctg tca tac tgc agg acc 586  
 Ile Phe Pro Ile Ile Phe Leu Leu Lys Arg Leu Ser Tyr Cys Arg Thr  
 165 170 175

aat gtc atc cca cac tca tat tgt gag cat att ggt gta gcc aga ttg 634  
 Asn Val Ile Pro His Ser Tyr Cys Glu His Ile Gly Val Ala Arg Leu  
 180 185 190 195

gct tgt gct gac atc act gtc aat atc tgg tat ggc ttc tcg gtg cca 682  
 Ala Cys Ala Asp Ile Thr Val Asn Ile Trp Tyr Gly Phe Ser Val Pro  
 200 205 210

atg gct tca gtt ttg gta gat gtt gca ctc att ggt att tct tat acg 730  
 Met Ala Ser Val Leu Val Asp Val Ala Leu Ile Gly Ile Ser Tyr Thr  
 215 220 225

ttg atc ctc cag gct gtg ttt aga ctt cct tcc cag gat gct agg cac 778  
 Leu Ile Leu Gln Ala Val Phe Arg Leu Pro Ser Gln Asp Ala Arg His  
 230 235 240

aag gcc ctc aat acc tgt ggt tct cac att ggg gtc att ctc ctc ttt 826  
 Lys Ala Leu Asn Thr Cys Gly Ser His Ile Gly Val Ile Leu Leu Phe  
 245 250 255

ttc ata cca tca ttt ttt act ttc ctt act cat cgc ttt ggc aag aac 874  
 Phe Ile Pro Ser Phe Phe Thr Phe Leu Thr His Arg Phe Gly Lys Asn  
 260 265 270 275

atc ccc cac cat gtg cac att ctt ctg gca aat ctc tat gtg ttg gtt 922  
 Ile Pro His His Val His Ile Leu Leu Ala Asn Leu Tyr Val Leu Val  
 280 285 290

ccc ccc atg ctt aac cct atc atc tat ggt gct aag acc aag caa att 970  
 Pro Pro Met Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Ala Lys Thr Lys Gln Ile  
 295 300 305

agg gac agc atg act cgc atg ttg tct gtt gtg tgg aag tct tga 1015  
 Arg Asp Ser Met Thr Arg Met Leu Ser Val Val Trp Lys Ser  
 310 315 320

gagcagtcac agttcacaaa gctgtcttag tttctcttac aaacaggaga gagagagaga 1075

gagagagaga gagagagaga gagagagaga gagagagaga g 1116

<210> 34  
 <211> 321  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 34

Met Asn Ser Lys Ala Ser Met Leu Gly Thr Asn Phe Thr Ile Ile His  
 1 5 10 15

Pro Thr Val Phe Ile Leu Leu Gly Ile Pro Gly Leu Glu Gln Tyr His  
 20 25 30

Thr Trp Leu Ser Ile Pro Phe Cys Leu Met Tyr Ile Ala Ala Val Leu  
 35 40 45

Gly Asn Gly Ala Leu Ile Leu Val Val Leu Ser Glu Arg Thr Leu His  
 50 55 60

Glu Pro Met Tyr Val Phe Leu Ser Met Leu Ala Gly Thr Asp Ile Leu  
 65 70 75 80

Leu Ser Thr Thr Thr Val Pro Lys Thr Leu Ala Ile Phe Trp Phe His  
 85 90 95

Ala Gly Glu Ile Pro Phe Asp Ala Cys Ile Ala Gln Met Phe Phe Ile  
 100 105 110

His Val Ala Phe Val Ala Glu Ser Gly Ile Leu Leu Ala Met Ala Phe  
 115 120 125

Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Thr Pro Leu Arg Tyr Ser Ala Val Leu  
 130 135 140

Thr Pro Met Ala Ile Gly Lys Met Thr Leu Ala Ile Trp Gly Arg Ser  
 145 150 155 160

Ile Gly Thr Ile Phe Pro Ile Ile Phe Leu Leu Lys Arg Leu Ser Tyr  
 165 170 175



Cys Arg Thr Asn Val Ile Pro His Ser Tyr Cys Glu His Ile Gly Val  
 180 185 190

Ala Arg Leu Ala Cys Ala Asp Ile Thr Val Asn Ile Trp Tyr Gly Phe  
 195 200 205

Ser Val Pro Met Ala Ser Val Leu Val Asp Val Ala Leu Ile Gly Ile  
 210 215 220

Ser Tyr Thr Leu Ile Leu Gln Ala Val Phe Arg Leu Pro Ser Gln Asp  
 225 230 235 240

Ala Arg His Lys Ala Leu Asn Thr Cys Gly Ser His Ile Gly Val Ile  
 245 250 255

Leu Leu Phe Phe Ile Pro Ser Phe Phe Thr Phe Leu Thr His Arg Phe  
 260 265 270

Gly Lys Asn Ile Pro His His Val His Ile Leu Leu Ala Asn Leu Tyr  
 275 280 285

Val Leu Val Pro Pro Met Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Ala Lys Thr  
 290 295 300

Lys Gln Ile Arg Asp Ser Met Thr Arg Met Leu Ser Val Val Trp Lys  
 305 310 315 320

Ser

<210> 35  
 <211> 1267  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<300>  
 <308> AF121977  
 <309> 1999-04-25  
 <313> (1)..(1267)

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (108)..(108)

&lt;223&gt; n is a, c, g, or t

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (172)..(1200)

&lt;400&gt; 35

tctattgctc actgaaatat aaactagcaa catgaagaac atatgattga actatatcaa 60

agaacaaaat ttttctaatac ataaatgacc atgaatcatt gaatttcnta agctgaagtt 120

ctttcatgag gtaccacaca acagcatggt cctgtacaca tgtaactacc t atg ttt 177  
Met Phe  
1tgt cat tta tat aat gag aac aat atg caa gtg gca atc ctg gat tcc 225  
Cys His Leu Tyr Asn Glu Asn Asn Met Gln Val Ala Ile Leu Asp Ser  
5 10 15att cta ata cct tct tat ttt tct ttc ctg aca gag atg gag cct gga 273  
Ile Leu Ile Pro Ser Tyr Phe Ser Phe Leu Thr Glu Met Glu Pro Gly  
20 25 30aac tac aca gtt gta aca gaa ttc att ctt tta ggg tta aca gat gat 321  
Asn Tyr Thr Val Val Thr Glu Phe Ile Leu Leu Gly Leu Thr Asp Asp  
35 40 45 50att aca gtc agt gtc att tta ttt gtt atg ttt cta atc gtc tat tct 369  
Ile Thr Val Ser Val Ile Leu Phe Val Met Phe Leu Ile Val Tyr Ser  
55 60 65gtt act tta atg ggt aac ttg aac ata att gtg cta atc aga acc agc 417  
Val Thr Leu Met Gly Asn Leu Asn Ile Ile Val Leu Ile Arg Thr Ser  
70 75 80cct cag ctt cac acc ccc atg tac ctt ttc ctt agc cat ttg gcc ttt 465  
Pro Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Leu Phe Leu Ser His Leu Ala Phe  
85 90 95cta gac att ggg tac tcc agc tca gtt aca ccc atc atg ctg agg ggc 513  
Leu Asp Ile Gly Tyr Ser Ser Ser Val Thr Pro Ile Met Leu Arg Gly  
100 105 110ttt ctc aga aag gga aca ttt atc cct gtg gct ggc tgt gtg gct caa 561  
Phe Leu Arg Lys Gly Thr Phe Ile Pro Val Ala Gly Cys Val Ala Gln

115	120	125	130	
ctc tgt att gtg gtg gca ttt ggg aca tct gaa tct ttc ttg cta gct				609
Leu Cys Ile Val Val Ala Phe Gly Thr Ser Glu Ser Phe Leu Leu Ala				
	135	140	145	
tcc atg gcc tat gac cgc tat gtg gcc atc tgc tca cct ttg ctc tac				657
Ser Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Ser Pro Leu Leu Tyr				
	150	155	160	
tca aca cag atg tcc tcc aca gtc tgc atc ctc cta gtt gga act tcc				705
Ser Thr Gln Met Ser Ser Thr Val Cys Ile Leu Leu Val Gly Thr Ser				
	165	170	175	
tac cta ggt gga tgg gtg aat gct tgg ata ttt act ggt tgc tcc tta				753
Tyr Leu Gly Gly Trp Val Asn Ala Trp Ile Phe Thr Gly Cys Ser Leu				
	180	185	190	
aat ctg tca ttt tgt ggg cca aat aaa att aat cac ttt ttc tgt gac				801
Asn Leu Ser Phe Cys Gly Pro Asn Lys Ile Asn His Phe Phe Cys Asp				
	195	200	205	210
tat tca cca cta ttg aag ctt tct tgt tct cat gac ttt tct ttt gaa				849
Tyr Ser Pro Leu Leu Lys Leu Ser Cys Ser His Asp Phe Ser Phe Glu				
	215	220	225	
gtc att cca gca atc tct tcg gga tcc atc att gtg gtc act gtg ttt				897
Val Ile Pro Ala Ile Ser Ser Gly Ser Ile Ile Val Val Thr Val Phe				
	230	235	240	
atc att gct ctg tct tat gtc tac atc ctt gtg tca atc ctg aag atg				945
Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Val Tyr Ile Leu Val Ser Ile Leu Lys Met				
	245	250	255	
cgc tct act gaa ggt cgc cag aag gcc ttc tcc acc tgc act tcc cac				993
Arg Ser Thr Glu Gly Arg Gln Lys Ala Phe Ser Thr Cys Thr Ser His				
	260	265	270	
ctc act gca gtc act ctg ttc ttt ggg acc atc aca ttc att tat gtg				1041
Leu Thr Ala Val Thr Leu Phe Phe Gly Thr Ile Thr Phe Ile Tyr Val				
	275	280	285	290
atg ccc cag tcc agc tac tcc aca gac cag aac aaa gtg gtg tct gtg				1089
Met Pro Gln Ser Ser Tyr Ser Thr Asp Gln Asn Lys Val Val Ser Val				
	295	300	305	
ttt tac aca gtg gtg atc ccc atg ttg aat ccc ctc atc tac agt ttc				1137
Phe Tyr Thr Val Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile Tyr Ser Phe				
	310	315	320	

aga aac aaa gag gtt aaa gaa gcc atg aaa aaa ctg att gct aaa aca 1185  
 Arg Asn Lys Glu Val Lys Glu Ala Met Lys Lys Leu Ile Ala Lys Thr  
           325                          330                          335

cat tgg tgg tcc tga aatatttgaa ttacaaaca gtaaattctg ctcttacagg 1240  
 His Trp Trp Ser  
           340

taaatggcag tataactaagt aaattac 1267

<210> 36  
 <211> 342  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 36

Met Phe Cys His Leu Tyr Asn Glu Asn Asn Met Gln Val Ala Ile Leu  
 1                          5                          10                          15

Asp Ser Ile Leu Ile Pro Ser Tyr Phe Ser Phe Leu Thr Glu Met Glu  
           20                          25                          30

Pro Gly Asn Tyr Thr Val Val Thr Glu Phe Ile Leu Leu Gly Leu Thr  
           35                          40                          45

Asp Asp Ile Thr Val Ser Val Ile Leu Phe Val Met Phe Leu Ile Val  
           50                          55                          60

Tyr Ser Val Thr Leu Met Gly Asn Leu Asn Ile Ile Val Leu Ile Arg  
 65                          70                          75                          80

Thr Ser Pro Gln Leu His Thr Pro Met Tyr Leu Phe Leu Ser His Leu  
           85                          90                          95

Ala Phe Leu Asp Ile Gly Tyr Ser Ser Ser Val Thr Pro Ile Met Leu  
           100                          105                          110

Arg Gly Phe Leu Arg Lys Gly Thr Phe Ile Pro Val Ala Gly Cys Val  
           115                          120                          125

Ala Gln Leu Cys Ile Val Val Ala Phe Gly Thr Ser Glu Ser Phe Leu  
 130 135 140

Leu Ala Ser Met Ala Tyr Asp Arg Tyr Val Ala Ile Cys Ser Pro Leu  
 145 150 155 160

Leu Tyr Ser Thr Gln Met Ser Ser Thr Val Cys Ile Leu Leu Val Gly  
 165 170 175

Thr Ser Tyr Leu Gly Gly Trp Val Asn Ala Trp Ile Phe Thr Gly Cys  
 180 185 190

Ser Leu Asn Leu Ser Phe Cys Gly Pro Asn Lys Ile Asn His Phe Phe  
 195 200 205

Cys Asp Tyr Ser Pro Leu Leu Lys Leu Ser Cys Ser His Asp Phe Ser  
 210 215 220

Phe Glu Val Ile Pro Ala Ile Ser Ser Gly Ser Ile Ile Val Val Thr  
 225 230 235 240

Val Phe Ile Ile Ala Leu Ser Tyr Val Tyr Ile Leu Val Ser Ile Leu  
 245 250 255

Lys Met Arg Ser Thr Glu Gly Arg Gln Lys Ala Phe Ser Thr Cys Thr  
 260 265 270

Ser His Leu Thr Ala Val Thr Leu Phe Phe Gly Thr Ile Thr Phe Ile  
 275 280 285

Tyr Val Met Pro Gln Ser Ser Tyr Ser Thr Asp Gln Asn Lys Val Val  
 290 295 300

Ser Val Phe Tyr Thr Val Val Ile Pro Met Leu Asn Pro Leu Ile Tyr  
 305 310 315 320

Ser Phe Arg Asn Lys Glu Val Lys Glu Ala Met Lys Lys Leu Ile Ala  
 325 330 335

Lys Thr His Trp Trp Ser  
340

<210> 37  
<211> 1120  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<300>  
<308> AF121979  
<309> 1999-04-25  
<313> (1)..(1120)

<220>  
<221> CDS  
<222> (84)..(1040)

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (940)..(940)  
<223> n is a, c, g, or t

<220>  
<221> misc\_feature  
<222> (1083)..(1083)  
<223> n is a, c, g, or t

<400> 37  
tgtcattatt agtgctgata aagtgttgctc aagtcctgtg agattccttc aaatgaatat 60

gtccatcaga ggctcctgac aac atg tca cca ggc aac agc tca tgg att cat 113  
Met Ser Pro Gly Asn Ser Ser Trp Ile His  
1 5 10

cct tct tcc ttc ctg ctc ttg gga atc cca gga ctg gaa gag ttg cag 161  
Pro Ser Ser Phe Leu Leu Leu Gly Ile Pro Gly Leu Glu Glu Leu Gln  
15 20 25

ttc tgg ctt ggt ttg cca ttt gga aca gtc tat ctt att gct gtc cta 209  
Phe Trp Leu Gly Leu Pro Phe Gly Thr Val Tyr Leu Ile Ala Val Leu  
30 35 40

ggg aat gtc atc att ctc ttt gta atc tat cta gag cac agc ctt cac 257  
Gly Asn Val Ile Ile Leu Phe Val Ile Tyr Leu Glu His Ser Leu His  
45 50 55

caa cct atg ttc tac tta ctg gcc ata ctg gct gtt act gac ttg ggt 305  
 Gln Pro Met Phe Tyr Leu Leu Ala Ile Leu Ala Val Thr Asp Leu Gly  
 60 65 70

ctg tct aca gca act gtt ccc aga gca ctc ggt ata ttc tgg ttt ggc 353  
 Leu Ser Thr Ala Thr Val Pro Arg Ala Leu Gly Ile Phe Trp Phe Gly  
 75 80 85 90

ttc cat aag att gcc ttt agg gac tgt gta gct caa atg ttt ttc ata 401  
 Phe His Lys Ile Ala Phe Arg Asp Cys Val Ala Gln Met Phe Phe Ile  
 95 100 105

cat ctg ttt aca ggc atc gaa aca ttc atg ctt gta gct atg gcc ttt 449  
 His Leu Phe Thr Gly Ile Glu Thr Phe Met Leu Val Ala Met Ala Phe  
 110 115 120

gat cgc tac att gcc atc tgt aac cct ctc cga tat aac act atc ctc 497  
 Asp Arg Tyr Ile Ala Ile Cys Asn Pro Leu Arg Tyr Asn Thr Ile Leu  
 125 130 135

acc aac aga aca atc tgc att att gtt gga gtt gga cta ttt aaa aat 545  
 Thr Asn Arg Thr Ile Cys Ile Ile Val Gly Val Gly Leu Phe Lys Asn  
 140 145 150

ttc att ttg gtt ttt cca ctt ata ttt ctc att cta agg ctt tca ttc 593  
 Phe Ile Leu Val Phe Pro Leu Ile Phe Leu Ile Leu Arg Leu Ser Phe  
 155 160 165 170

tgt gga cac aat atc ata cca cac aca tac tgt gag cac atg ggc att 641  
 Cys Gly His Asn Ile Ile Pro His Thr Tyr Cys Glu His Met Gly Ile  
 175 180 185

gct cga ctg gca tgc gtc agc atc aag gtt aat gta tta ttt gga tta 689  
 Ala Arg Leu Ala Cys Val Ser Ile Lys Val Asn Val Leu Phe Gly Leu  
 190 195 200

ata ctc ata tct atg ata ctt ctg gat gtt gtt ttg agt gct ctg tcc 737  
 Ile Leu Ile Ser Met Ile Leu Leu Asp Val Val Leu Ser Ala Leu Ser  
 205 210 215

tat gcg aaa att ctt cat gct gta ttt aaa ctc cca tcc tgg gaa gcc 785  
 Tyr Ala Lys Ile Leu His Ala Val Phe Lys Leu Pro Ser Trp Glu Ala  
 220 225 230

aga ctc aaa gct ctt aat acc tgt ggt tcc cat gtg tgt gtg atc ttg 833  
 Arg Leu Lys Ala Leu Asn Thr Cys Gly Ser His Val Cys Val Ile Leu  
 235 240 245 250

gct ttc ttc act cca gcc ttt ttc tcc ttc ttg act cat cga ttt gga 881  
 Ala Phe Phe Thr Pro Ala Phe Phe Ser Phe Leu Thr His Arg Phe Gly

255	260	265	
cac aat att cca cga tat atc cac atc ctc ctt gct aac tta tat gtg			929
His Asn Ile Pro Arg Tyr Ile His Ile Leu Leu Ala Asn Leu Tyr Val			
270	275	280	
atc att ccc cng gct ctt aac cct att att tat ggg gtg aga acc aaa			977
Ile Ile Pro Xaa Ala Leu Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Val Arg Thr Lys			
285	290	295	
cag ata caa gat cgt gcg gtg aca ata ttg tgc aac gag gtt gga cag			1025
Gln Ile Gln Asp Arg Ala Val Thr Ile Leu Cys Asn Glu Val Gly Gln			
300	305	310	
ctg gca gac gac tag tatgtcttct aatagtctct ttccttccta agaggactac			1080
Leu Ala Asp Asp			
315			
tgntttgtaa gcttgcatatc gtggaacaca ttacacaatg			1120

&lt;210&gt; 38

&lt;211&gt; 318

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; misc\_feature

&lt;222&gt; (286)..(286)

&lt;223&gt; The 'Xaa' at location 286 stands for Gln, Arg, Pro, or Leu.

&lt;400&gt; 38

Met	Ser	Pro	Gly	Asn	Ser	Ser	Trp	Ile	His	Pro	Ser	Ser	Phe	Leu	Leu
1				5				10						15	

Leu	Gly	Ile	Pro	Gly	Leu	Glu	Glu	Leu	Gln	Phe	Trp	Leu	Gly	Leu	Pro
			20					25					30		

Phe	Gly	Thr	Val	Tyr	Leu	Ile	Ala	Val	Leu	Gly	Asn	Val	Ile	Ile	Leu
			35				40				45				

Phe	Val	Ile	Tyr	Leu	Glu	His	Ser	Leu	His	Gln	Pro	Met	Phe	Tyr	Leu
	50					55				60					

Leu	Ala	Ile	Leu	Ala	Val	Thr	Asp	Leu	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Val
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----



65	70	75	80
Pro Arg Ala Leu Gly Ile Phe Trp Phe Gly Phe His Lys Ile Ala Phe			
	85	90	95
Arg Asp Cys Val Ala Gln Met Phe Phe Ile His Leu Phe Thr Gly Ile			
	100	105	110
Glu Thr Phe Met Leu Val Ala Met Ala Phe Asp Arg Tyr Ile Ala Ile			
	115	120	125
Cys Asn Pro Leu Arg Tyr Asn Thr Ile Leu Thr Asn Arg Thr Ile Cys			
	130	135	140
Ile Ile Val Gly Val Gly Leu Phe Lys Asn Phe Ile Leu Val Phe Pro			
145	150	155	160
Leu Ile Phe Leu Ile Leu Arg Leu Ser Phe Cys Gly His Asn Ile Ile			
	165	170	175
Pro His Thr Tyr Cys Glu His Met Gly Ile Ala Arg Leu Ala Cys Val			
	180	185	190
Ser Ile Lys Val Asn Val Leu Phe Gly Leu Ile Leu Ile Ser Met Ile			
	195	200	205
Leu Leu Asp Val Val Leu Ser Ala Leu Ser Tyr Ala Lys Ile Leu His			
	210	215	220
Ala Val Phe Lys Leu Pro Ser Trp Glu Ala Arg Leu Lys Ala Leu Asn			
225	230	235	240
Thr Cys Gly Ser His Val Cys Val Ile Leu Ala Phe Phe Thr Pro Ala			
	245	250	255
Phe Phe Ser Phe Leu Thr His Arg Phe Gly His Asn Ile Pro Arg Tyr			
	260	265	270

Ile His Ile Leu Leu Ala Asn Leu Tyr Val Ile Ile Pro Xaa Ala Leu  
 275 280 285

Asn Pro Ile Ile Tyr Gly Val Arg Thr Lys Gln Ile Gln Asp Arg Ala  
 290 295 300

Val Thr Ile Leu Cys Asn Glu Val Gly Gln Leu Ala Asp Asp  
 305 310 315

<210> 39  
 <211> 2333  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<300>  
 <308> M36778  
 <309> 1995-08-22  
 <313> (1)..(2333)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (24)..(1088)

<400> 39  
 gctgtggcag ggaaggggcc acc atg gga tgt acg ctg agc gca gag gag aga 53  
 Met Gly Cys Thr Leu Ser Ala Glu Glu Arg  
 1 5 10

gcc gcc ctc gag cgg agc aag gcg att gag aaa aac ctc aaa gaa gat 101  
 Ala Ala Leu Glu Arg Ser Lys Ala Ile Glu Lys Asn Leu Lys Glu Asp  
 15 20 25

ggc atc agc gcc gcc aaa gac gtg aaa tta ctc ctg ctg ggg gct gga 149  
 Gly Ile Ser Ala Ala Lys Asp Val Lys Leu Leu Leu Leu Gly Ala Gly  
 30 35 40

gaa tca gga aaa agc acc att gtg aag cag atg aag atc atc cat gaa 197  
 Glu Ser Gly Lys Ser Thr Ile Val Lys Gln Met Lys Ile Ile His Glu  
 45 50 55

gat ggc ttc tct ggg gaa gac gtg aag cag tac aag cct gtg gtc tac 245  
 Asp Gly Phe Ser Gly Glu Asp Val Lys Gln Tyr Lys Pro Val Val Tyr  
 60 65 70

agc aac acc atc cag tct ctg gcg gcc att gtc cgg gcc atg gac act 293  
 Ser Asn Thr Ile Gln Ser Leu Ala Ala Ile Val Arg Ala Met Asp Thr

75	80	85	90	
ttg ggc gtg gag tat ggt gac aag gag agg aag acg gac tcc aag atg				341
Leu Gly Val Glu Tyr Gly Asp Lys Glu Arg Lys Thr Asp Ser Lys Met				
	95	100	105	
gtg tgt gac gtg gtg agt cgt atg gaa gac act gaa ccg ttc tct gca				389
Val Cys Asp Val Val Ser Arg Met Glu Asp Thr Glu Pro Phe Ser Ala				
	110	115	120	
gaa ctt ctt tct gcc atg atg cga ctc tgg ggc gac tcg ggg atc cag				437
Glu Leu Leu Ser Ala Met Met Arg Leu Trp Gly Asp Ser Gly Ile Gln				
	125	130	135	
gag tgc ttc aac cga tct cgg gag tat cag ctc aat gac tct gcc aaa				485
Glu Cys Phe Asn Arg Ser Arg Glu Tyr Gln Leu Asn Asp Ser Ala Lys				
	140	145	150	
tac tac ctg gac agc ctg gat cgg att gga gcc ggt gac tac cag ccc				533
Tyr Tyr Leu Asp Ser Leu Asp Arg Ile Gly Ala Gly Asp Tyr Gln Pro				
	155	160	165	170
act gag cag gac atc ctc cga acc aga gtc aaa aca act ggc atc gta				581
Thr Glu Gln Asp Ile Leu Arg Thr Arg Val Lys Thr Thr Gly Ile Val				
	175	180	185	
gaa acc cac ttc acc ttc aag aac ctc cac ttc agg ctg ttt gac gtc				629
Glu Thr His Phe Thr Phe Lys Asn Leu His Phe Arg Leu Phe Asp Val				
	190	195	200	
ggg ggc cag cga tct gaa cgc aag aag tgg atc cac tgc ttt gag gat				677
Gly Gly Gln Arg Ser Glu Arg Lys Lys Trp Ile His Cys Phe Glu Asp				
	205	210	215	
gtc acg gcc atc atc ttc tgt gtc gca ctc agc ggc tat gac cag gtg				725
Val Thr Ala Ile Ile Phe Cys Val Ala Leu Ser Gly Tyr Asp Gln Val				
	220	225	230	
ctc cac gag gac gaa acc acg aac cgc atg cac gaa tcc ctg aag ctc				773
Leu His Glu Asp Glu Thr Thr Asn Arg Met His Glu Ser Leu Lys Leu				
	235	240	245	250
ttc gac agc atc tgc aac aac aag tgg ttc aca gac aca tct att atc				821
Phe Asp Ser Ile Cys Asn Asn Lys Trp Phe Thr Asp Thr Ser Ile Ile				
	255	260	265	
ctg ttt ctc aac aag aag gac ata ttt gag gag aag atc aag aag tcc				869
Leu Phe Leu Asn Lys Lys Asp Ile Phe Glu Glu Lys Ile Lys Lys Ser				
	270	275	280	

cca ctc acc atc tgc ttt cct gaa tac aca ggc ccc agt gcc ttc aca Pro Leu Thr Ile Cys Phe Pro Glu Tyr Thr Gly Pro Ser Ala Phe Thr 285 290 295	917
gaa gct gtg gct cac atc caa ggg cag tat gag agt aag aat aag tca Glu Ala Val Ala His Ile Gln Gly Gln Tyr Glu Ser Lys Asn Lys Ser 300 305 310	965
gct cac aag gaa gtc tac agc cat gtc acc tgt gcc acg gac acc aac Ala His Lys Glu Val Tyr Ser His Val Thr Cys Ala Thr Asp Thr Asn 315 320 325 330	1013
aac atc caa ttc gtc ttt gat gcc gtg aca gat gtc atc atc gcc aaa Asn Ile Gln Phe Val Phe Asp Ala Val Thr Asp Val Ile Ile Ala Lys 335 340 345	1061
aac cta cgg ggc tgt gga ctc tac tga gccctggcct cctaccagc Asn Leu Arg Gly Cys Gly Leu Tyr 350	1108
ctgccactca ctctccct ggaccagag ctctgtcact gctcagatgc cctgttaact	1168
gaagaaaacc tggaggctag ccttgggggc aggaggaggc atcctttgag catccccacc	1228
ccaccaact tcagcctcgt gacacgtggg aacagggttg ggcagagggtg tggaacagca	1288
caaggccaga gaccacggca tgccacttgg gtgctgctca ctggtcagct gtgtgtctta	1348
cacagaggcc gagtgggcaa cactgccatc tgattcagaa tgggcatgcc ctgtcctctg	1408
tacctcttgt tcagtgtcct ggtttctctt ccaccttggg gataggatgg ctggcaggaa	1468
ggcccatgg aagggtgctg ttgattaggg gatagtcgat ggcatctctc agcagtcctc	1528
agggtctgtt tggtagaggg tggtttcgtc gacaaaagcc aacatggaat caggccactt	1588
ttggggcgca aagactcaga ctttggggac gggttccctc ctcttctact ttggatcttg	1648
gcccctctct ggtcatcttc ccttgccctt gggctcccca ggatactcag ccctgactcc	1708
catgggggttg ggaatattcc ttaagactgg ctgactgcaa aggtcaccga tggagaaaca	1768
tccctgtgct acagaattgg gggtagggaca gctgaggggg caggcggctc ttctctgata	1828
gttgatgaca agccctgaga atgccatctg ctggctccac tcacacgggc tcaactgtcc	1888
tgggtgatag tgacttgcca ggccacaggc tgcaggtcac agacagagca ggcaagcagc	1948
cttgcaactg cagattactt agggagaagc atcggggcct cgtgagccag gcccgtagc	2008

cagtgccctg ctttactcca gccttgggtca ggaagtcgaa agcccttggt gtattcctgg 2068  
 tctcggagca aataatgagc cagcaccctg aagggtgggc tccaactcag acatgcagcc 2128  
 agccccctag gtgggtaaac gccctaggga cctagggaga gcctttgctg cagagattcc 2188  
 taagcaaaac ggcgtgggtg agctttggca accctagccc cagctaactt tggacagtca 2248  
 gcatatgtcc ctgccatccc tagacatctc cagtcagctg gtatcacagc cagtggttca 2308  
 gacaggtttg aatgctcatg tggca 2333

<210> 40  
 <211> 354  
 <212> PRT  
 <213> Mus musculus

<400> 40

Met Gly Cys Thr Leu Ser Ala Glu Glu Arg Ala Ala Leu Glu Arg Ser  
 1 5 10 15

Lys Ala Ile Glu Lys Asn Leu Lys Glu Asp Gly Ile Ser Ala Ala Lys  
 20 25 30

Asp Val Lys Leu Leu Leu Leu Gly Ala Gly Glu Ser Gly Lys Ser Thr  
 35 40 45

Ile Val Lys Gln Met Lys Ile Ile His Glu Asp Gly Phe Ser Gly Glu  
 50 55 60

Asp Val Lys Gln Tyr Lys Pro Val Val Tyr Ser Asn Thr Ile Gln Ser  
 65 70 75 80

Leu Ala Ala Ile Val Arg Ala Met Asp Thr Leu Gly Val Glu Tyr Gly  
 85 90 95

Asp Lys Glu Arg Lys Thr Asp Ser Lys Met Val Cys Asp Val Val Ser  
 100 105 110

Arg Met Glu Asp Thr Glu Pro Phe Ser Ala Glu Leu Leu Ser Ala Met  
 115 120 125

Met Arg Leu Trp Gly Asp Ser Gly Ile Gln Glu Cys Phe Asn Arg Ser  
130 135 140

Arg Glu Tyr Gln Leu Asn Asp Ser Ala Lys Tyr Tyr Leu Asp Ser Leu  
145 150 155 160

Asp Arg Ile Gly Ala Gly Asp Tyr Gln Pro Thr Glu Gln Asp Ile Leu  
165 170 175

Arg Thr Arg Val Lys Thr Thr Gly Ile Val Glu Thr His Phe Thr Phe  
180 185 190

Lys Asn Leu His Phe Arg Leu Phe Asp Val Gly Gly Gln Arg Ser Glu  
195 200 205

Arg Lys Lys Trp Ile His Cys Phe Glu Asp Val Thr Ala Ile Ile Phe  
210 215 220

Cys Val Ala Leu Ser Gly Tyr Asp Gln Val Leu His Glu Asp Glu Thr  
225 230 235 240

Thr Asn Arg Met His Glu Ser Leu Lys Leu Phe Asp Ser Ile Cys Asn  
245 250 255

Asn Lys Trp Phe Thr Asp Thr Ser Ile Ile Leu Phe Leu Asn Lys Lys  
260 265 270

Asp Ile Phe Glu Glu Lys Ile Lys Lys Ser Pro Leu Thr Ile Cys Phe  
275 280 285

Pro Glu Tyr Thr Gly Pro Ser Ala Phe Thr Glu Ala Val Ala His Ile  
290 295 300

Gln Gly Gln Tyr Glu Ser Lys Asn Lys Ser Ala His Lys Glu Val Tyr  
305 310 315 320

Ser His Val Thr Cys Ala Thr Asp Thr Asn Asn Ile Gln Phe Val Phe  
325 330 335

Asp Ala Val Thr Asp Val Ile Ile Ala Lys Asn Leu Arg Gly Cys Gly  
340 345 350

Leu Tyr

<210> 41  
<211> 1135  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<300>  
<308> M87286  
<309> 1993-04-27  
<313> (1)..(1135)

<220>  
<221> CDS  
<222> (41)..(1063)

<400> 41  
gctcttcact tgagacgcct gagggaaacc accaggcagg atg agc gag ctg gag 55  
Met Ser Glu Leu Glu  
1 5

cag ctg agg cag gag gct gaa cag ctt cgg aat cag atc cag gat gct 103  
Gln Leu Arg Gln Glu Ala Glu Gln Leu Arg Asn Gln Ile Gln Asp Ala  
10 15 20

cgg aag gcc tgc aac gat gcc acg ctg gtt cag atc acg tct aat atg 151  
Arg Lys Ala Cys Asn Asp Ala Thr Leu Val Gln Ile Thr Ser Asn Met  
25 30 35

gac tcc gtg ggc cga ata caa atg cga aca agg cgc acg ctg cgt ggc 199  
Asp Ser Val Gly Arg Ile Gln Met Arg Thr Arg Arg Thr Leu Arg Gly  
40 45 50

cac ctc gct aag atc tac gcc atg cac tgg gga tat gat tcc agg cta 247  
His Leu Ala Lys Ile Tyr Ala Met His Trp Gly Tyr Asp Ser Arg Leu  
55 60 65

cta gtc agt gct tcg caa gat gga aaa tta att att tgg gat agc tat 295  
Leu Val Ser Ala Ser Gln Asp Gly Lys Leu Ile Ile Trp Asp Ser Tyr

70	75	80	85	
acg aca aat aag atg cac gcc atc cct ctg agg tcc tcc tgg gtg atg				343
Thr Thr Asn Lys Met His Ala Ile Pro Leu Arg Ser Ser Trp Val Met				
	90	95	100	
acc tgt gcc tac gcc ccg tcc ggg aac tac gtt gcc tgt gga ggc ttg				391
Thr Cys Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Asn Tyr Val Ala Cys Gly Gly Leu				
	105	110	115	
gat aac atc tgc tcc ata tac aac cta aag acc cga gag gga gat gtg				439
Asp Asn Ile Cys Ser Ile Tyr Asn Leu Lys Thr Arg Glu Gly Asp Val				
	120	125	130	
cgg gtg agc cga gaa ttg gca gga cac acg ggc tac ttg tcc tgc tgc				487
Arg Val Ser Arg Glu Leu Ala Gly His Thr Gly Tyr Leu Ser Cys Cys				
	135	140	145	
cga ttc tta gat gat gga caa atc att aca agt tcg gga gac acg act				535
Arg Phe Leu Asp Asp Gly Gln Ile Ile Thr Ser Ser Gly Asp Thr Thr				
	150	155	160	165
tgt gct ttg tgg gac att gag acc gga cag cag act acg acc ttc aca				583
Cys Ala Leu Trp Asp Ile Glu Thr Gly Gln Gln Thr Thr Thr Phe Thr				
	170	175	180	
gga cac tcg ggt gac gtg atg agc ctc tca ctg agt cct gac ttg aag				631
Gly His Ser Gly Asp Val Met Ser Leu Ser Leu Ser Pro Asp Leu Lys				
	185	190	195	
acg ttt gtg tct ggt gct tgt gat gca tcc tca aag ctg tgg gat atc				679
Thr Phe Val Ser Gly Ala Cys Asp Ala Ser Ser Lys Leu Trp Asp Ile				
	200	205	210	
cga gat ggg atg tgt aga cag tct ttc acc gga cac atc tca gac atc				727
Arg Asp Gly Met Cys Arg Gln Ser Phe Thr Gly His Ile Ser Asp Ile				
	215	220	225	
aac gct gtc agt ttc ttc ccg agt gga tat gcc ttt gcc act ggt tct				775
Asn Ala Val Ser Phe Phe Pro Ser Gly Tyr Ala Phe Ala Thr Gly Ser				
	230	235	240	245
gat gat gcc aca tgc cga ctc ttt gac ctc cgt gca gac cag gag ctc				823
Asp Asp Ala Thr Cys Arg Leu Phe Asp Leu Arg Ala Asp Gln Glu Leu				
	250	255	260	
ctg cta tac tct cat gac aat atc atc tgt ggc att act tct gtg gcc				871
Leu Leu Tyr Ser His Asp Asn Ile Ile Cys Gly Ile Thr Ser Val Ala				
	265	270	275	



出証特 2 0 0 5 - 3 0 2 3 6 6 0

Ser Ser Trp Val Met Thr Cys Ala Tyr Ala Pro Ser Gly Asn Tyr Val  
100 105 110

Ala Cys Gly Gly Leu Asp Asn Ile Cys Ser Ile Tyr Asn Leu Lys Thr  
115 120 125

Arg Glu Gly Asp Val Arg Val Ser Arg Glu Leu Ala Gly His Thr Gly  
130 135 140

Tyr Leu Ser Cys Cys Arg Phe Leu Asp Asp Gly Gln Ile Ile Thr Ser  
145 150 155 160

Ser Gly Asp Thr Thr Cys Ala Leu Trp Asp Ile Glu Thr Gly Gln Gln  
165 170 175

Thr Thr Thr Phe Thr Gly His Ser Gly Asp Val Met Ser Leu Ser Leu  
180 185 190

Ser Pro Asp Leu Lys Thr Phe Val Ser Gly Ala Cys Asp Ala Ser Ser  
195 200 205

Lys Leu Trp Asp Ile Arg Asp Gly Met Cys Arg Gln Ser Phe Thr Gly  
210 215 220

His Ile Ser Asp Ile Asn Ala Val Ser Phe Phe Pro Ser Gly Tyr Ala  
225 230 235 240

Phe Ala Thr Gly Ser Asp Asp Ala Thr Cys Arg Leu Phe Asp Leu Arg  
245 250 255

Ala Asp Gln Glu Leu Leu Leu Tyr Ser His Asp Asn Ile Ile Cys Gly  
260 265 270

Ile Thr Ser Val Ala Phe Ser Lys Ser Gly Arg Leu Leu Leu Ala Gly  
275 280 285

Tyr Asp Asp Phe Asn Cys Ser Val Trp Asp Ala Leu Lys Gly Gly Arg  
 290 295 300

Ser Gly Val Leu Ala Gly His Asp Asn Arg Val Ser Cys Leu Gly Val  
 305 310 315 320

Thr Asp Asp Gly Met Ala Val Ala Thr Gly Ser Trp Asp Ser Phe Leu  
 325 330 335

Arg Ile Trp Asn  
 340

<210> 43  
 <211> 307  
 <212> DNA  
 <213> Mus musculus

<300>  
 <308> U37527  
 <309> 1997-12-30  
 <313> (1)..(307)

<220>  
 <221> CDS  
 <222> (40)..(267)

<400> 43  
 tccaagctgc tgtaccacct ctcagcaggg agtgcagga atg aag gaa ggc atg 54  
 Met Lys Glu Gly Met  
 1 5

tct aat aac agc acc acc agc atc tcc cag gcc agg aaa gcc gtg gag 102  
 Ser Asn Asn Ser Thr Thr Ser Ile Ser Gln Ala Arg Lys Ala Val Glu  
 10 15 20

cag ctg aag atg gaa gcc tgc atg gac agg gtg aag gtc tcc cag gct 150  
 Gln Leu Lys Met Glu Ala Cys Met Asp Arg Val Lys Val Ser Gln Ala  
 25 30 35

gcc tca gac ctc ctg gcc tac tgt gaa gcc cac gtg cgg gag gac ccc 198  
 Ala Ser Asp Leu Leu Ala Tyr Cys Glu Ala His Val Arg Glu Asp Pro  
 40 45 50

ctc atc atc cca gtg cct gcc tca gaa aac ccc ttc cgg gag aag aag 246  
 Leu Ile Ile Pro Val Pro Ala Ser Glu Asn Pro Phe Arg Glu Lys Lys

55

60

65

ttc ttc tgc acc atc ctc taa cacccatggc gatgaagcgg gccctttcct  
Phe Phe Cys Thr Ile Leu  
70 75

297

gctgtaacag

307

<210> 44  
<211> 75  
<212> PRT  
<213> Mus musculus

<400> 44

Met Lys Glu Gly Met Ser Asn Asn Ser Thr Thr Ser Ile Ser Gln Ala  
1 5 10 15

Arg Lys Ala Val Glu Gln Leu Lys Met Glu Ala Cys Met Asp Arg Val  
20 25 30

Lys Val Ser Gln Ala Ala Ser Asp Leu Leu Ala Tyr Cys Glu Ala His  
35 40 45

Val Arg Glu Asp Pro Leu Ile Ile Pro Val Pro Ala Ser Glu Asn Pro  
50 55 60

Phe Arg Glu Lys Lys Phe Phe Cys Thr Ile Leu  
65 70 75

<210> 45  
<211> 2666  
<212> DNA  
<213> Mus musculus

<300>  
<308> BC023729  
<309> 2003-04-16  
<313> (1)..(2666)

<220>  
<221> CDS  
<222> (252)..(2219)

<400> 45  
 ccacgcgtcc ggccccagcg caacgcgcag cagcctccct cctcttcttc ccgcactgtg 60  
 cgctcctcct gggctagggc gtctggatcg agtcccggag gctaccgcct cccagacaga 120  
 cgacaggtca cctggacgcg agcctgtgtc cgggtctcgt cgttgccggc gcagtcactg 180  
 ggcacaaccg tgggactccg tctgtctcgg attaatcccg gagagccaga gccaacctct 240  
 cccggtcaga g atg cga ccc tca ggg acc gcg aga acc aca ctg ctg gtg 290  
                   Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Arg Thr Thr Leu Leu Val  
                   1                  5                  10  
 ttg ctg acc gcg ctc tgc gcc gca ggt ggg gcg ttg gag gaa aag aaa 338  
 Leu Leu Thr Ala Leu Cys Ala Ala Gly Gly Ala Leu Glu Glu Lys Lys  
                   15                  20                  25  
 gtc tgc caa ggc aca agt aac agg ctc acc caa ctg ggc act ttt gaa 386  
 Val Cys Gln Gly Thr Ser Asn Arg Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu  
                   30                  35                  40                  45  
 gac cac ttt ctg agc ctg cag agg atg tac aac aac tgt gaa gtg gtc 434  
 Asp His Phe Leu Ser Leu Gln Arg Met Tyr Asn Asn Cys Glu Val Val  
                   50                  55                  60  
 ctt ggg aac ttg gaa att acc tat gtg caa agg aat tac gac ctt tcc 482  
 Leu Gly Asn Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser  
                   65                  70                  75  
 ttc tta aag acc atc cag gag gtg gcc ggc tat gtc ctc att gcc ctc 530  
 Phe Leu Lys Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu  
                   80                  85                  90  
 aac acc gtg gag aga atc cct ttg gag aac ctg cag atc atc agg gga 578  
 Asn Thr Val Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly  
                   95                  100                  105  
 aat gct ctt tat gaa aac acc tat gcc tta gcc atc ctg tcc aac tat 626  
 Asn Ala Leu Tyr Glu Asn Thr Tyr Ala Leu Ala Ile Leu Ser Asn Tyr  
                   110                  115                  120                  125  
 ggg aca aac aga act ggg ctt agg gaa ctg ccc atg cgg aac tta cag 674  
 Gly Thr Asn Arg Thr Gly Leu Arg Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln  
                   130                  135                  140  
 gaa atc ctg att ggt gct gtg cga ttc agc aac aac ccc atc ctc tgc 722  
 Glu Ile Leu Ile Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ile Leu Cys  
                   145                  150                  155

aat atg gat act atc cag tgg agg gac atc gtc caa aac gtc ttt atg Asn Met Asp Thr Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Gln Asn Val Phe Met 160 165 170	770
agc aac atg tca atg gac tta cag agc cat ccg agc agt tgc ccc aaa Ser Asn Met Ser Met Asp Leu Gln Ser His Pro Ser Ser Cys Pro Lys 175 180 185	818
tgt gat cca agc tgt ccc aat gga agc tgc tgg gga gga gag gag Cys Asp Pro Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Gly Gly Glu Glu 190 195 200 205	866
aac tgc cag aaa ttg acc aaa atc atc tgt gcc cag caa tgt tcc cat Asn Cys Gln Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser His 210 215 220	914
cgc tgt cgt ggc agg tcc ccc agt gac tgc tgc cac aac caa tgt gct Arg Cys Arg Gly Arg Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala 225 230 235	962
gcg ggg tgt aca ggg ccc cga gag agt gac tgt ctg gtc tgc caa aag Ala Gly Cys Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Gln Lys 240 245 250	1010
ttc caa gat gag gcc aca tgc aaa gac acc tgc cca cca ctc atg ctg Phe Gln Asp Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu 255 260 265	1058
tac aac ccc acc acc tat cag atg gat gtc aac cct gaa ggg aag tac Tyr Asn Pro Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr 270 275 280 285	1106
agc ttt ggt gcc acc tgt gtg aag aag tgc ccc cga aac tac gtg gtg Ser Phe Gly Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val 290 295 300	1154
aca gat cat ggc tca tgt gtc cga gcc tgt ggg cct gac tac tac gaa Thr Asp His Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Pro Asp Tyr Tyr Glu 305 310 315	1202
gtg gaa gaa gat ggc atc cgc aag tgt aaa aaa tgt gat ggg ccc tgt Val Glu Glu Asp Gly Ile Arg Lys Cys Lys Lys Cys Asp Gly Pro Cys 320 325 330	1250
cgc aaa gtt tgt aat ggc ata ggc att ggt gaa ttt aaa gac aca ctc Arg Lys Val Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Thr Leu 335 340 345	1298
tcc ata aat gct aca aac atc aaa cac ttc aaa tac tgc act gcc atc Ser Ile Asn Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Tyr Cys Thr Ala Ile	1346

350	355	360	365	
agc ggg gac ctt cac atc ctg cca gtg gcc ttt aag ggg gat tct ttc				1394
Ser Gly Asp Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Lys Gly Asp Ser Phe				
	370	375	380	
acg cgc act cct cct cta gac cca cga gaa cta gaa att cta aaa acc				1442
Thr Arg Thr Pro Pro Leu Asp Pro Arg Glu Leu Glu Ile Leu Lys Thr				
	385	390	395	
gta aag gaa ata aca ggc ttt ttg ctg att cag gct tgg cct gat aac				1490
Val Lys Glu Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Asp Asn				
	400	405	410	
tgg act gac ctc cat gct ttc gag aac cta gaa ata ata cgt ggc aga				1538
Trp Thr Asp Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg				
	415	420	425	
aca aag caa cat ggt cag ttt tct ttg gcg gtc gtt ggc ctg aac atc				1586
Thr Lys Gln His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Gly Leu Asn Ile				
	430	435	440	445
aca tca ctg ggg ctg cgt tcc ctc aag gag atc agt gat ggg gat gtg				1634
Thr Ser Leu Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val				
	450	455	460	
atc att tct gga aac cga aat ttg tgc tac gca aac aca ata aac tgg				1682
Ile Ile Ser Gly Asn Arg Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp				
	465	470	475	
aaa aaa ctc ttc ggg aca ccc aat cag aaa acc aaa atc atg aac aac				1730
Lys Lys Leu Phe Gly Thr Pro Asn Gln Lys Thr Lys Ile Met Asn Asn				
	480	485	490	
aga gct gag aaa gac tgc aag gcc gtg aac cac gtc tgc aat cct tta				1778
Arg Ala Glu Lys Asp Cys Lys Ala Val Asn His Val Cys Asn Pro Leu				
	495	500	505	
tgc tcc tcg gaa ggc tgc tgg ggc cct gag ccc agg gac tgt gtc tcc				1826
Cys Ser Ser Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser				
	510	515	520	525
tgc cag aat gtg agc aga ggc agg gag tgc gtg gag aaa tgc aac atc				1874
Cys Gln Asn Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Glu Lys Cys Asn Ile				
	530	535	540	
ctg gag ggg gaa cca agg gag ttt gtg gaa aat tct gaa tgc atc cag				1922
Leu Glu Gly Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln				
	545	550	555	

tgc cat cca gaa tgt ctg ccc cag gcc atg aac atc acc tgt aca ggc 1970  
 Cys His Pro Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly  
 560 565 570

agg gga cca gac aac tgc atc cag tgt gcc cac tac att gat ggc cca 2018  
 Arg Gly Pro Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro  
 575 580 585

cac tgt gtc aag acc tgc cca gct ggc atc atg gga gag aac aac act 2066  
 His Cys Val Lys Thr Cys Pro Ala Gly Ile Met Gly Glu Asn Asn Thr  
 590 595 600 605

ctg gtc tgg aag tat gca gat gcc aat aat gtc tgc cac cta tgc cac 2114  
 Leu Val Trp Lys Tyr Ala Asp Ala Asn Asn Val Cys His Leu Cys His  
 610 615 620

gcc aac tgt acc tat gga tgt gct ggg cca ggt ctt caa gga tgt gaa 2162  
 Ala Asn Cys Thr Tyr Gly Cys Ala Gly Pro Gly Leu Gln Gly Cys Glu  
 625 630 635

gtg tgg cca tct ggg tac gtt caa tgg cag tgg atc tta aag acc ttt 2210  
 Val Trp Pro Ser Gly Tyr Val Gln Trp Gln Trp Ile Leu Lys Thr Phe  
 640 645 650

tgg atc taa gaccagaagc catctctgac tcccctctca ccttccagtt 2259  
 Trp Ile  
 655

tcttccaaat cctctgggcc agccagaggt ctcagattct gccctcttgc cctgtgcccc 2319

ccttgttgac cactggacag catatgtgat ggctactgct agtgccagct tcacaagagg 2379

ttaacactac ggactagcca ttcttctat gtatctgttt ctgcaaatac agccgcttta 2439

cttaagtctc agcacttctt agtctctctt tttctctca gtagcccaag gggatcatgtc 2499

acaaacatgg tgtgaagggc tactttgtca aatgaaaagg tctatcttgg ggggcatttt 2559

tttcttttct ttttttcttg aaacacattg cccagcaaag ccaataaatt tctctcatca 2619

ttttgtttct gataaattct tactattgat aaaaaaaaaa aaaaaaa 2666

&lt;210&gt; 46

&lt;211&gt; 655

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Mus musculus

&lt;400&gt; 46



Met Arg Pro Ser Gly Thr Ala Arg Thr Thr Leu Leu Val Leu Leu Thr  
1 5 10 15

Ala Leu Cys Ala Ala Gly Gly Ala Leu Glu Glu Lys Lys Val Cys Gln  
20 25 30

Gly Thr Ser Asn Arg Leu Thr Gln Leu Gly Thr Phe Glu Asp His Phe  
35 40 45

Leu Ser Leu Gln Arg Met Tyr Asn Asn Cys Glu Val Val Leu Gly Asn  
50 55 60

Leu Glu Ile Thr Tyr Val Gln Arg Asn Tyr Asp Leu Ser Phe Leu Lys  
65 70 75 80

Thr Ile Gln Glu Val Ala Gly Tyr Val Leu Ile Ala Leu Asn Thr Val  
85 90 95

Glu Arg Ile Pro Leu Glu Asn Leu Gln Ile Ile Arg Gly Asn Ala Leu  
100 105 110

Tyr Glu Asn Thr Tyr Ala Leu Ala Ile Leu Ser Asn Tyr Gly Thr Asn  
115 120 125

Arg Thr Gly Leu Arg Glu Leu Pro Met Arg Asn Leu Gln Glu Ile Leu  
130 135 140

Ile Gly Ala Val Arg Phe Ser Asn Asn Pro Ile Leu Cys Asn Met Asp  
145 150 155 160

Thr Ile Gln Trp Arg Asp Ile Val Gln Asn Val Phe Met Ser Asn Met  
165 170 175

Ser Met Asp Leu Gln Ser His Pro Ser Ser Cys Pro Lys Cys Asp Pro  
180 185 190

Ser Cys Pro Asn Gly Ser Cys Trp Gly Gly Gly Glu Glu Asn Cys Gln

195

200

205

Lys Leu Thr Lys Ile Ile Cys Ala Gln Gln Cys Ser His Arg Cys Arg  
 210 215 220

Gly Arg Ser Pro Ser Asp Cys Cys His Asn Gln Cys Ala Ala Gly Cys  
 225 230 235 240

Thr Gly Pro Arg Glu Ser Asp Cys Leu Val Cys Gln Lys Phe Gln Asp  
 245 250 255

Glu Ala Thr Cys Lys Asp Thr Cys Pro Pro Leu Met Leu Tyr Asn Pro  
 260 265 270

Thr Thr Tyr Gln Met Asp Val Asn Pro Glu Gly Lys Tyr Ser Phe Gly  
 275 280 285

Ala Thr Cys Val Lys Lys Cys Pro Arg Asn Tyr Val Val Thr Asp His  
 290 295 300

Gly Ser Cys Val Arg Ala Cys Gly Pro Asp Tyr Tyr Glu Val Glu Glu  
 305 310 315 320

Asp Gly Ile Arg Lys Cys Lys Lys Cys Asp Gly Pro Cys Arg Lys Val  
 325 330 335

Cys Asn Gly Ile Gly Ile Gly Glu Phe Lys Asp Thr Leu Ser Ile Asn  
 340 345 350

Ala Thr Asn Ile Lys His Phe Lys Tyr Cys Thr Ala Ile Ser Gly Asp  
 355 360 365

Leu His Ile Leu Pro Val Ala Phe Lys Gly Asp Ser Phe Thr Arg Thr  
 370 375 380

Pro Pro Leu Asp Pro Arg Glu Leu Glu Ile Leu Lys Thr Val Lys Glu  
 385 390 395 400

Ile Thr Gly Phe Leu Leu Ile Gln Ala Trp Pro Asp Asn Trp Thr Asp  
405 410 415

Leu His Ala Phe Glu Asn Leu Glu Ile Ile Arg Gly Arg Thr Lys Gln  
420 425 430

His Gly Gln Phe Ser Leu Ala Val Val Gly Leu Asn Ile Thr Ser Leu  
435 440 445

Gly Leu Arg Ser Leu Lys Glu Ile Ser Asp Gly Asp Val Ile Ile Ser  
450 455 460

Gly Asn Arg Asn Leu Cys Tyr Ala Asn Thr Ile Asn Trp Lys Lys Leu  
465 470 475 480

Phe Gly Thr Pro Asn Gln Lys Thr Lys Ile Met Asn Asn Arg Ala Glu  
485 490 495

Lys Asp Cys Lys Ala Val Asn His Val Cys Asn Pro Leu Cys Ser Ser  
500 505 510

Glu Gly Cys Trp Gly Pro Glu Pro Arg Asp Cys Val Ser Cys Gln Asn  
515 520 525

Val Ser Arg Gly Arg Glu Cys Val Glu Lys Cys Asn Ile Leu Glu Gly  
530 535 540

Glu Pro Arg Glu Phe Val Glu Asn Ser Glu Cys Ile Gln Cys His Pro  
545 550 555 560

Glu Cys Leu Pro Gln Ala Met Asn Ile Thr Cys Thr Gly Arg Gly Pro  
565 570 575

Asp Asn Cys Ile Gln Cys Ala His Tyr Ile Asp Gly Pro His Cys Val  
580 585 590

Lys Thr Cys Pro Ala Gly Ile Met Gly Glu Asn Asn Thr Leu Val Trp

595

600

605

Lys Tyr Ala Asp Ala Asn Asn Val Cys His Leu Cys His Ala Asn Cys  
610 615 620

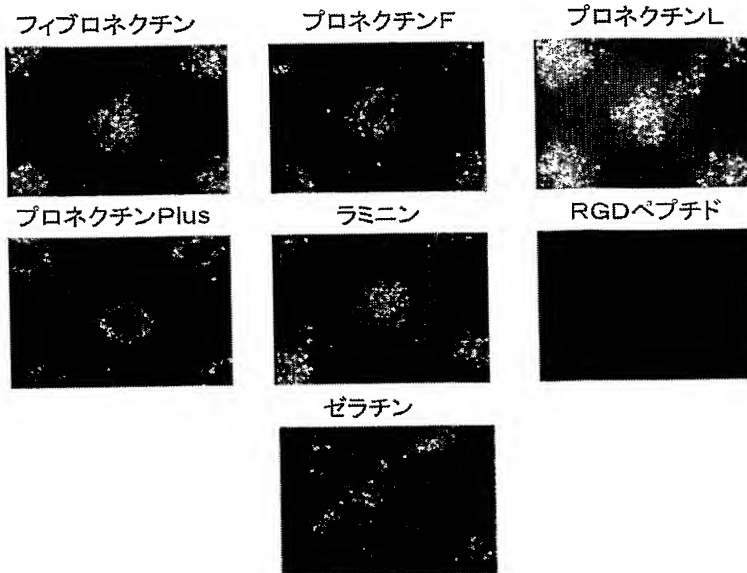
Thr Tyr Gly Cys Ala Gly Pro Gly Leu Gln Gly Cys Glu Val Trp Pro  
625 630 635 640

Ser Gly Tyr Val Gln Trp Gln Trp Ile Leu Lys Thr Phe Trp Ile  
645 650 655

【書類名】 図面

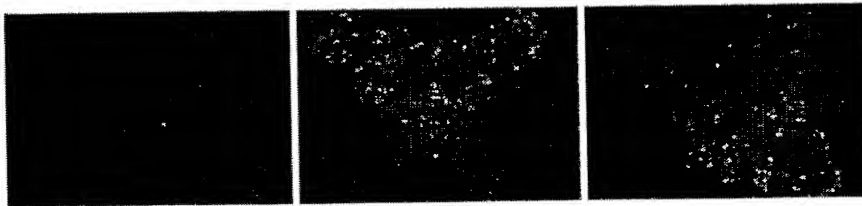
【図 1】

トランスフェクション効率に対する、付着した分子の効果 (HEK細胞)  
HEK293細胞に対してEffectene試薬を用いてpEGFP-N1をトランスフェクションした

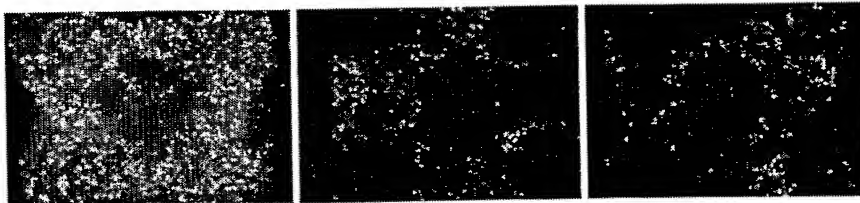


【図 2】

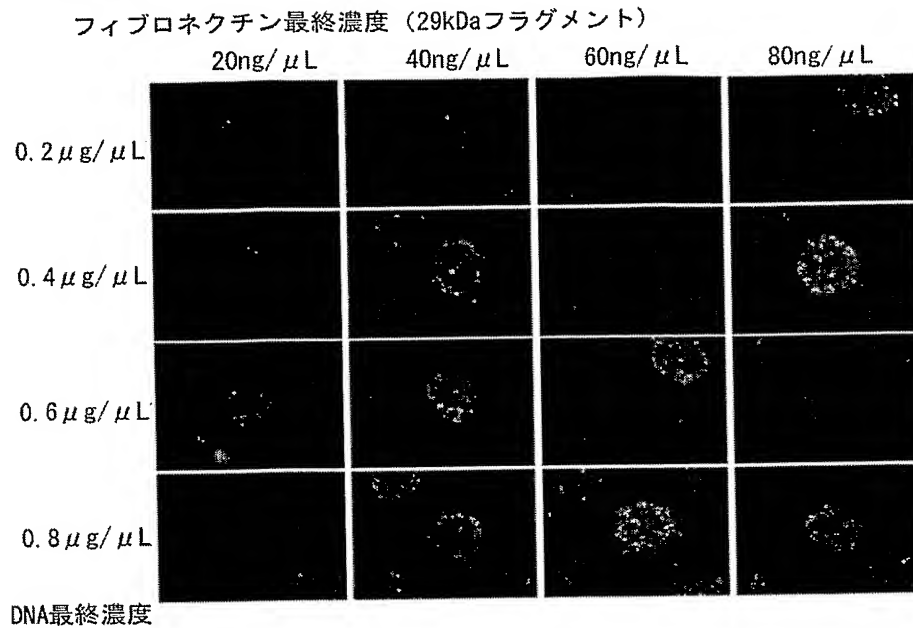
フィブロネクチン (43kDaフラグメント)



フィブロネクチン (72kDaフラグメント)



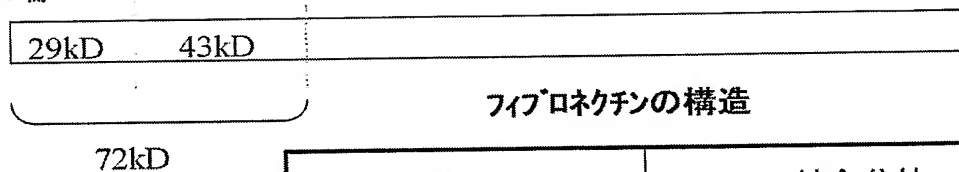
【図 3】



【図 4】

N-末端

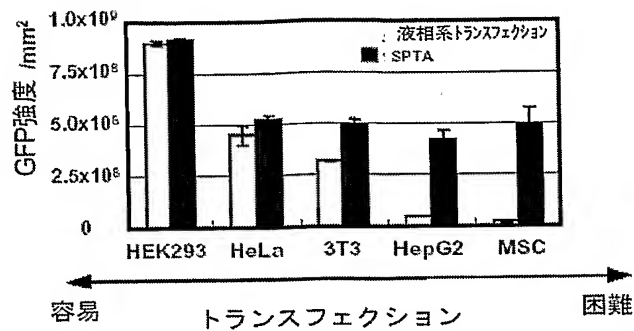
C-末端



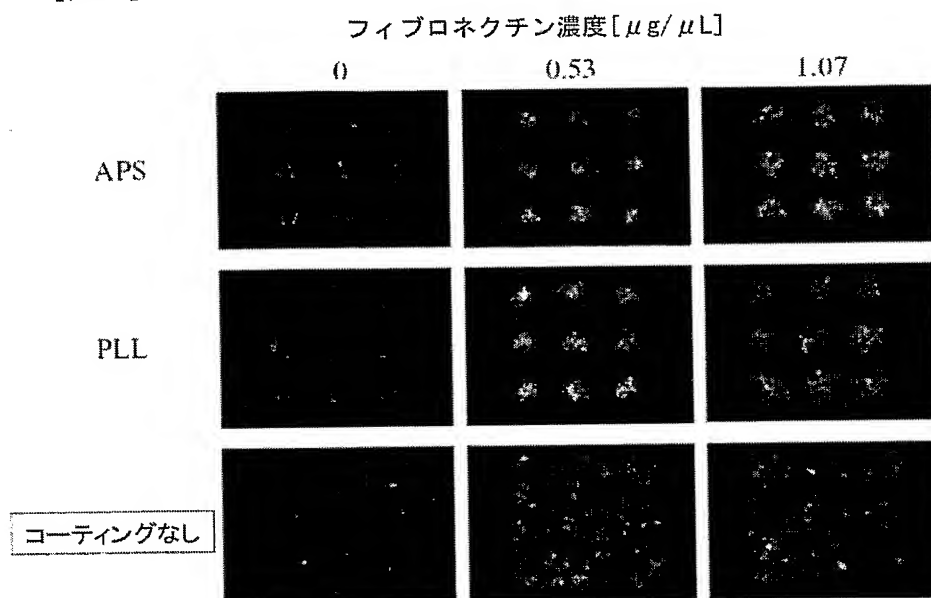
フラグメント	結合分枝
29 kD	アクチン、ペパリン、 フィブリンなど
43 kD	コラーゲン (ゼラチン)

	30 kD	40 kD	70 kD
トランスフェクション効果	◎	○	◎
相互夾雑	なし	多い	多い
再現性	△	×	×

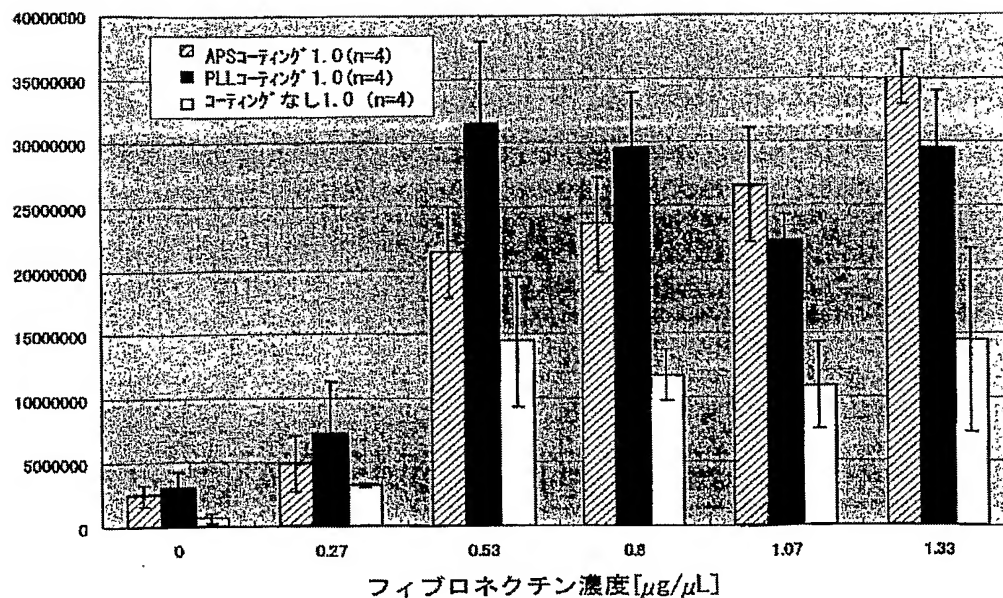
【図 5】



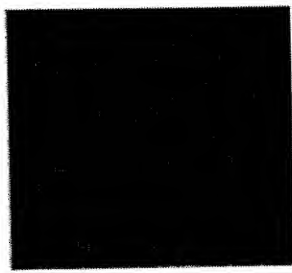
【図 6】



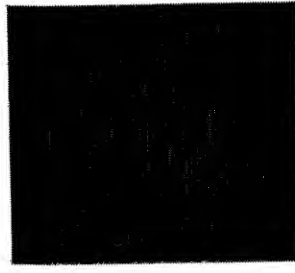
【図 7】



【図 8】

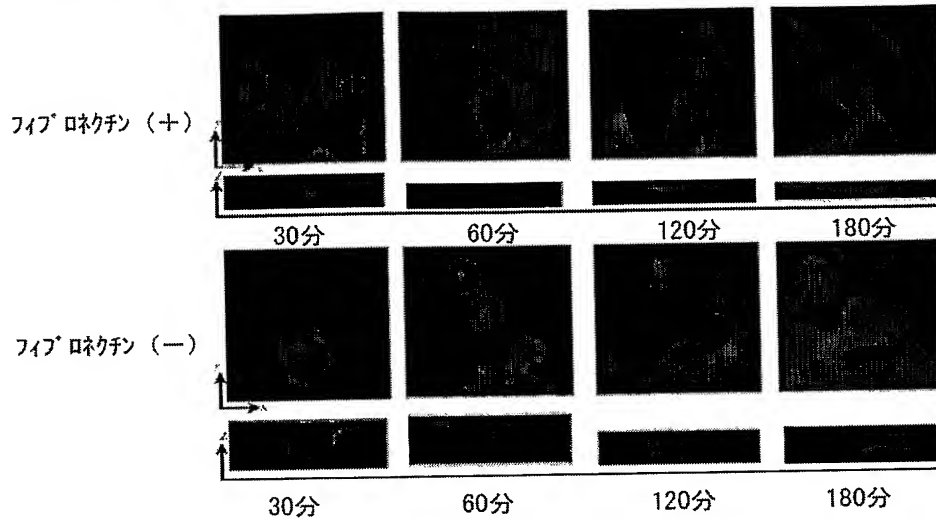


フィブロネクチン (+)



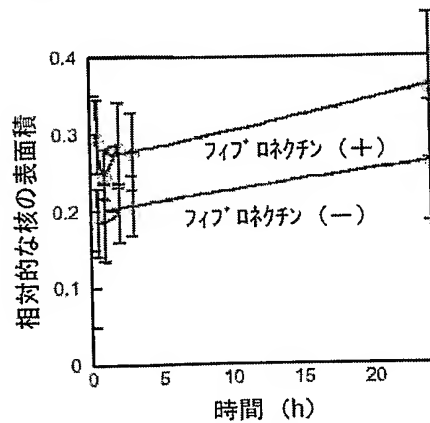
フィブロネクチン (-)

【図 9】



共焦点レーザー走査顕微鏡によるヒト間葉系幹細胞 (hMSC) の切片観察。hMSCを、4%のPFAを用い、数回インキュベートして、固定化した。青色蛍光 (核: SYTO61) および赤色蛍光 (核: テキサスレッド-Xファロイジン) を、共焦点レーザー走査顕微鏡 (LSM510, Carl Zeiss Co., Ltd、ピンホールサイズ=1.0; 画像間隔=0.4) を用いて、得た。

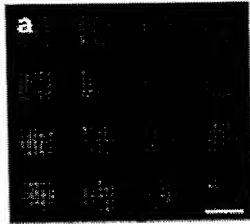
【図 10】



共焦点レーザー走査顕微鏡画像の切片観察によって決定された相対的な核の表面積。ヒト間葉系幹細胞を、4%のPFAを用い、数回インキュベートして、固定化した。



【図 1 1】



【図 1 2】



【図 1 3】

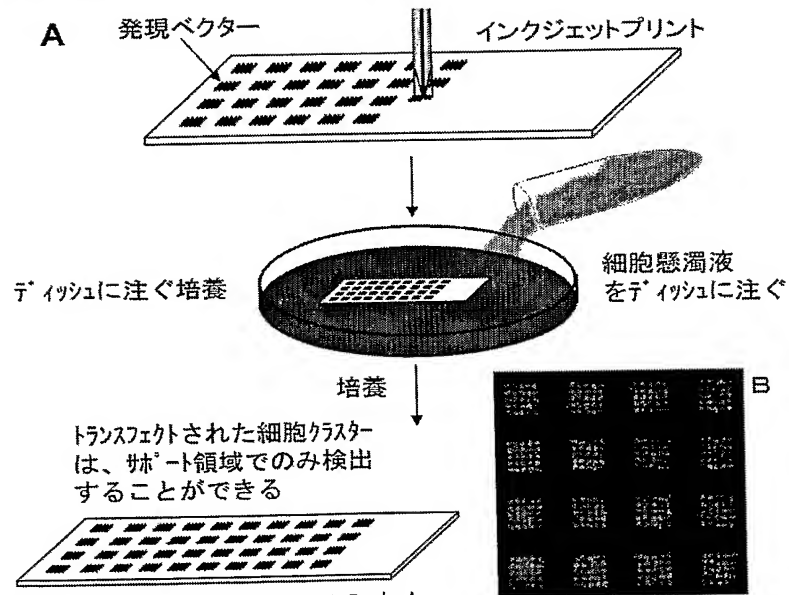
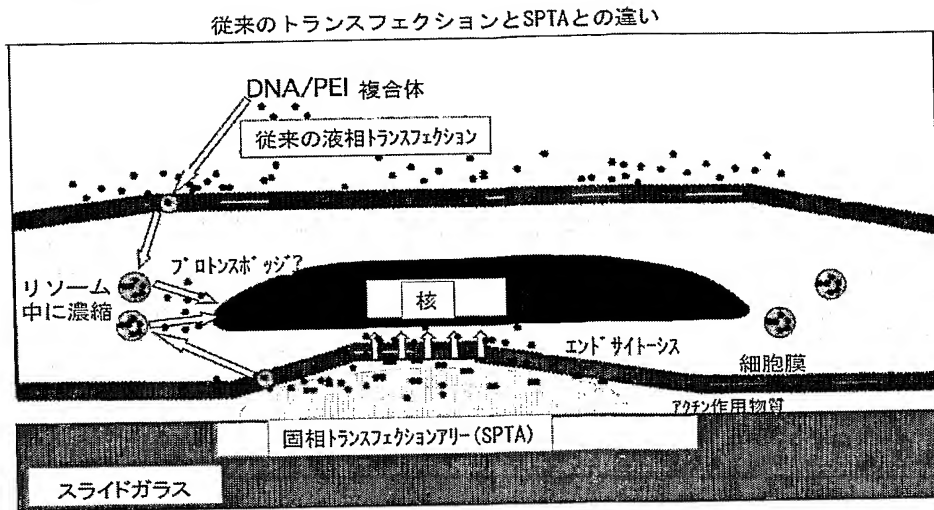
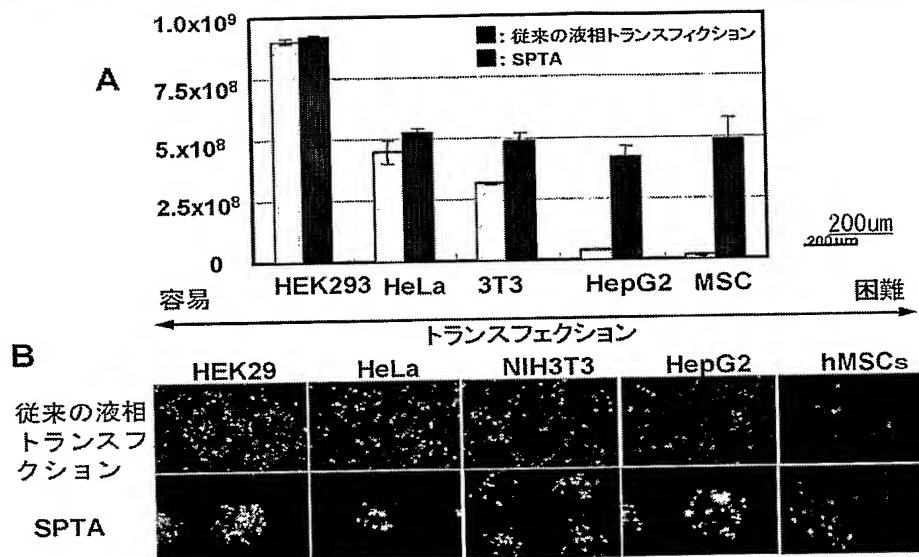


図1. トランスフェクションアレイ(SPTA)のスキーム  
(A)SPTA判定のアウトライン  
(B)HEK293細胞株でのSPTAの結果  $\lambda^+$ -は3mm

【図13C】



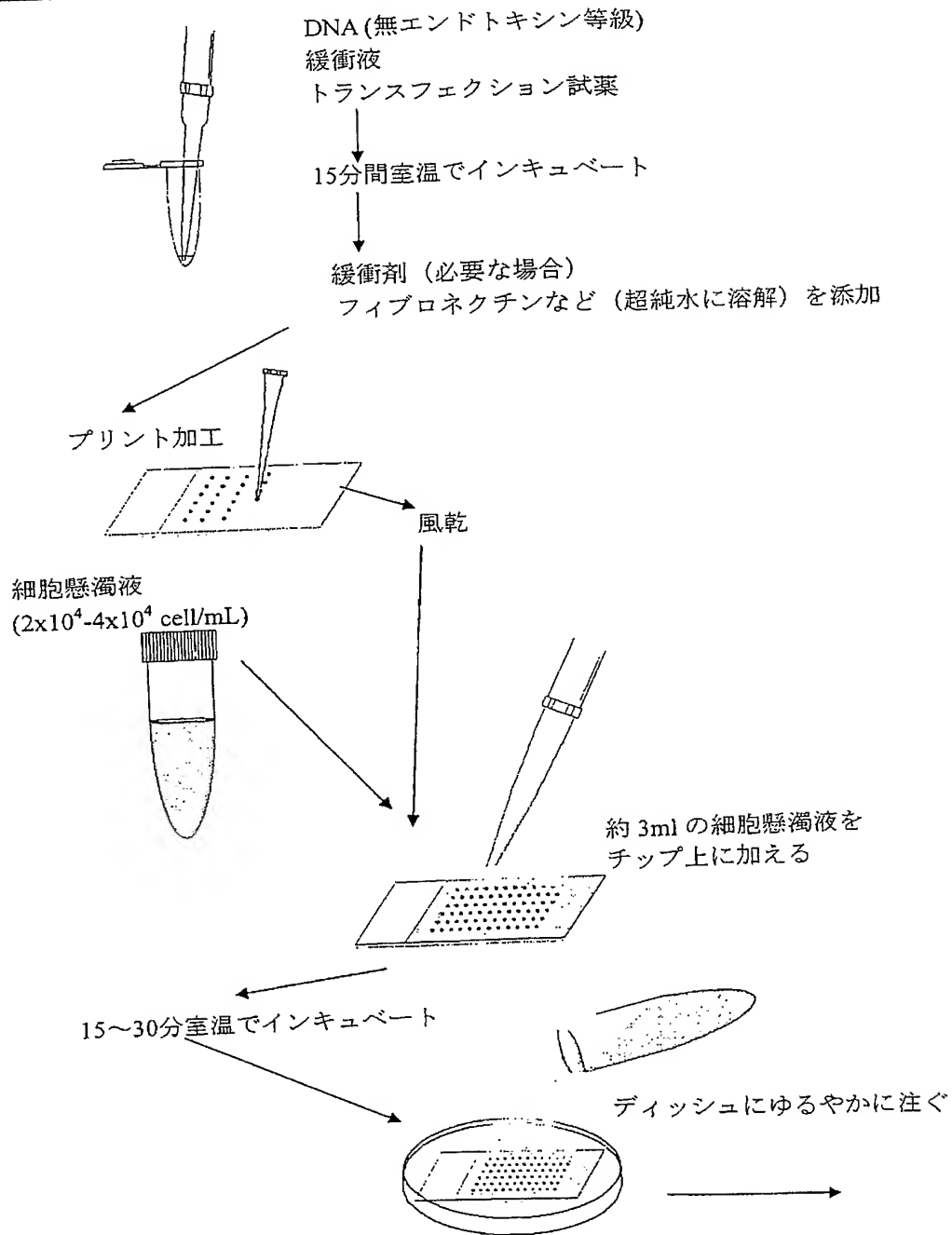
【図14】



従来の液相トランスフェクションとSPTAとの間の比較。A)測定された蛍光/mm²5種の細胞株についてのA)に対応する。B)EGFP発現細胞の蛍光写真。白色の円状のものは、プラスミドDNAプリント領域にあたる。この領域の外の領域の細胞はEGFPを発現しているが、プリント領域以外の領域にも細胞は付着

【図 14C】

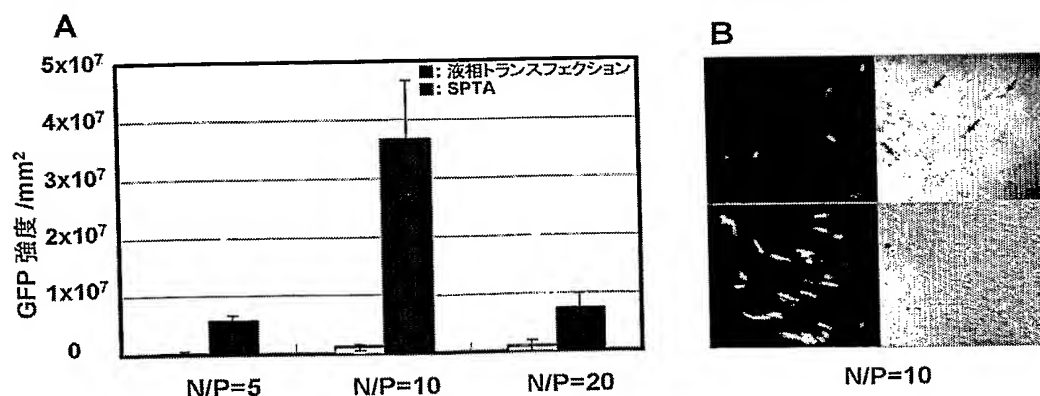
## 固相トランスフェクション法



【図 14 D】

HEK293		HEK293 用スチーム	
DMEM (無血清)	9.5 $\mu$ L	1.5mL マイクロチューブ	
プラスミド DNA (1mg/mL)	1.5 $\mu$ L	↓←DMEM	
TransFast (1mg/mL)	9.0 $\mu$ L	↓←プラスミド DNA	
DMEM (serum free)	5.0 $\mu$ L	混合 2-3 日, 37°C, 5%CO <sub>2</sub> で	
フィブロネクチン (4mg/mL)	5.0 $\mu$ L	↓←TransFast インキュベート	
最終容量	30.0 $\mu$ L	完全に混合し 15 分室温で	
		インキュベート	
		↓←DMEM	
		↓←フィブロネクチン	
		完全に混合	
		↓	
		プリント準備完了	
HeLa, NIH3T3-3, HepG2		HeLa, NIH3T3-3, および HepG2 用スチーム	
DMEM (無血清)	14.5 $\mu$ L	1.5mL マイクロチューブ	
プラスミド DNA (1mg/mL)	1.5 $\mu$ L	↓←DMEM	
Lipofectamine2000	4.5 $\mu$ L	↓←プラスミド DNA	
DMEM (serum free)	5.0 $\mu$ L	混合	
フィブロネクチン (4mg/mL)	5.0 $\mu$ L	↓←Lipofectamine2000	
最終容量	30.0 $\mu$ L	完全に混合し 15 分室温で	
		インキュベート	
		↓←DMEM	
		↓←フィブロネクチン	
		完全に混合	
		↓	
		プリント準備完了	
hMSCs		hMSCs 用スチーム	
	N/P=5 N/P=10 N/P=20	1.5mL マイクロチューブ	
DMEM (無血清)	12.75 12.0 10.5 $\mu$ L	↓←DMEM	
プラスミド DNA (1mg/mL)	1.5 1.5 1.5 $\mu$ L	↓←プラスミド DNA	
JetPEI (x4) conc.	0.75 1.5 3.0 $\mu$ L	混合	
フィブロネクチン (4mg/mL)	5.0 5.0 5.0 $\mu$ L	↓←jetPEI	
最終容量	20.0 20.0 20.0 $\mu$ L	完全に混合し 15 分室温で	
		インキュベート	
		↓←フィブロネクチン	
		完全に混合	
		↓	
		プリント準備完了	

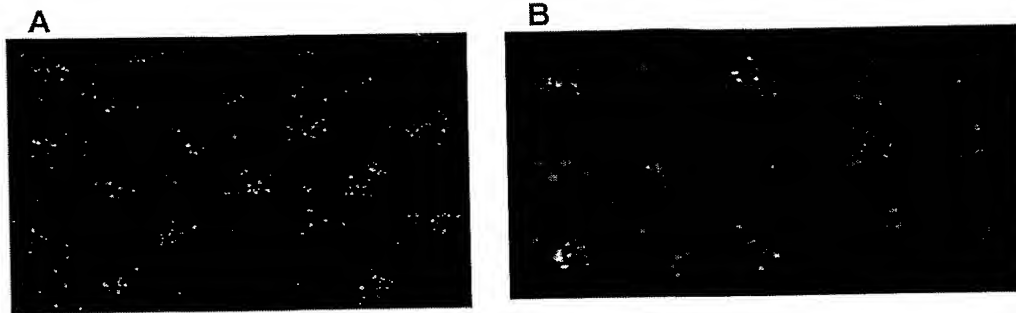
【図 15】



使用する N/P 比による hMSC のトランスフェクション効率。

従来の液相トランスフェクションの場合には (B上) hMSC 細胞は死に、SPTA の場合は細胞形態は正常である。

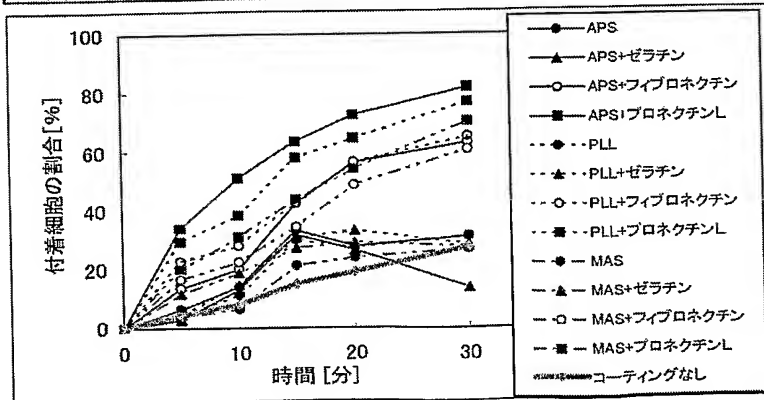
【図16】



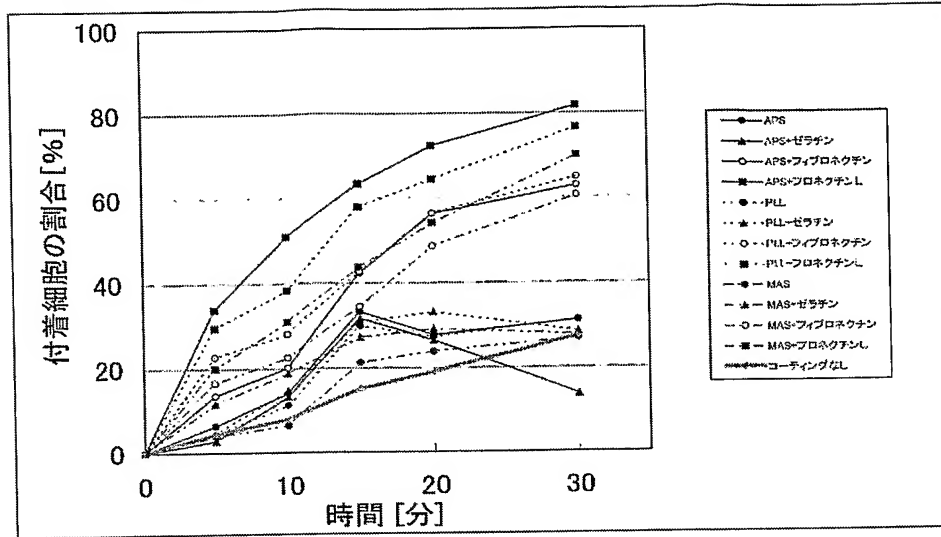
相互夾雑についての研究: pEGFP-N1およびpDsRed2-N1を、市松模様プリントし、そしてhMSC (パネルA) またはHEK293 (パネルB) を培養した。

【図16C】

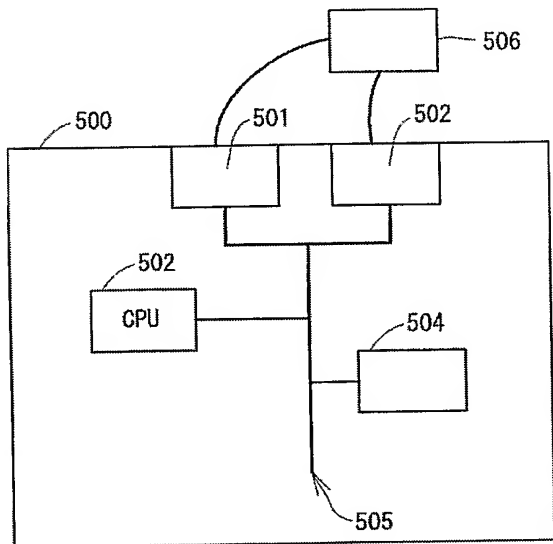
細胞数(浮遊数)						
	時間(分)					
	0	5	10	15	20	30
APS	235	220	202	157	170	162
APS+ゼラチン	212	206	184	145	156	183
APS+フィブロネクテン	229	198	183	132	100	85
APS+プロネクテンL	257	170	126	94	71	47
PLL	231	221	205	162	168	159
PLL+ゼラチン	218	208	186	151	146	156
PLL+フィブロネクテン	225	174	162	129	98	79
PLL+プロネクテンL	214	151	132	90	76	50
MAS	231	222	216	182	176	169
MAS+ゼラチン	224	198	182	163	159	162
MAS+フィブロネクテン	218	182	169	143	112	86
MAS+プロネクテンL	220	176	152	124	101	66
コーティングなし	226	216	208	192	183	164
細胞接着率						
	時間(分)					
	0	5	10	15	20	30
APS	0	6.382979	14.04255	33.19149	27.65957	31.06383
APS+ゼラチン	0	2.830189	13.20755	31.60377	26.41509	13.67925
APS+フィブロネクテン	0	13.53712	20.08734	42.35808	56.33188	62.8821
APS+プロネクテンL	0	33.85214	50.97276	63.42412	72.37354	81.71206
PLL	0	4.329004	11.25541	29.87013	27.27273	31.16883
PLL+ゼラチン	0	4.587156	14.6789	30.73394	33.02752	28.44037
PLL+フィブロネクテン	0	22.66667	28	42.66667	56.44444	64.88889
PLL+プロネクテンL	0	29.43925	38.31776	57.94393	64.48598	76.63551
MAS	0	3.896104	6.493506	21.21212	23.80952	26.83983
MAS+ゼラチン	0	11.60714	18.75	27.23214	29.01786	27.67857
MAS+フィブロネクテン	0	16.51376	22.47706	34.40367	48.62385	60.55046
MAS+プロネクテンL	0	20	30.90909	43.63636	54.09091	70
コーティングなし	0	4.424779	7.964602	15.04425	19.02655	27.43363



【図 16 D】

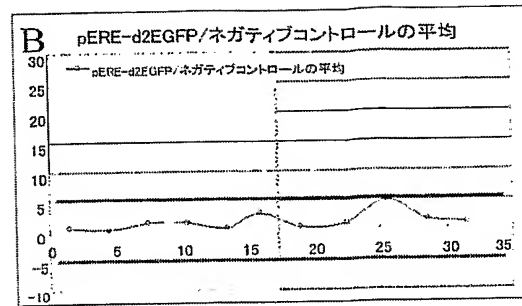
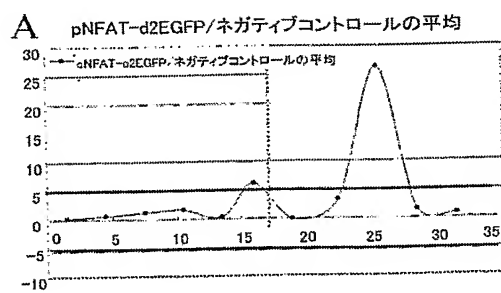


【図 17】



【図18A】

## 数理的解析法



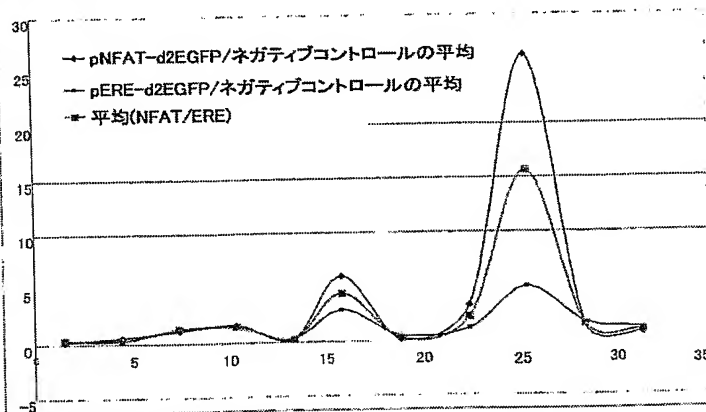
A及びBのようなプロモーターのプロファイルを蛍光強度の経時変化を測定することにより取得する。尚、このプロファイルは、細胞や培地の自家蛍光を用いて正規化してある。この後に、レポーター発現変動の振幅を比較するために、振幅幅=5以上( $TH \geq 5$ )の発現変動を状態が変化したと判断した。また、分化誘導開始初期(0-17.5時間)と後期(17.5-31.5時間)及び、トータル(0-31.5時間)の区間に区切って、振幅幅=5以上( $TH \geq 5$ )の発現変動観察したものを(+)、それ以下の変動であったものを(-)と定義した。この定義から、A及びBのプロファイルは、以下の表のように評価された。

	0-31.5時間	17.5-31.5時間	0-17.5時間
A	+	+	+
B	+	+	-

任意のレポーターの抽出時(A+B+...n)では、n個の波型を積算し、これをnで割った平均の波形を作成し、閾値以上の変動を変化と見なした。

【図18B】

## 数理的解析法

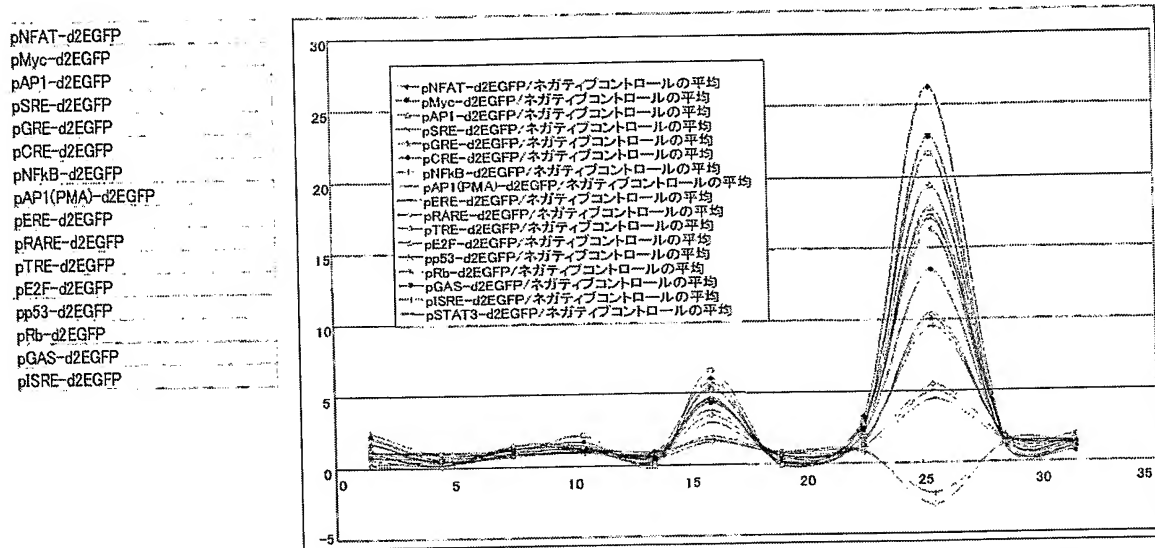


任意のレポーターの抽出時(A+B+...n)では、n個の波型を積算し、これをnで割った平均の波形を作成し、閾値以上の変動を変化と見なした。左図は、2つのレポータープロファイルを積算し、その平均波形を赤線で描いたものである。平均プロファイルの変動が5以上になったものを発現変動と見なして評価した。すると、以下の表のように、抽出された2レポーターの変動を評価することが出来る。

	0-31.5時間	17.5-31.5時間	0-17.5時間
NFAT	+	+	+
ERE	+	-	-
NFAT/ERE	+	+	-

【図 19】

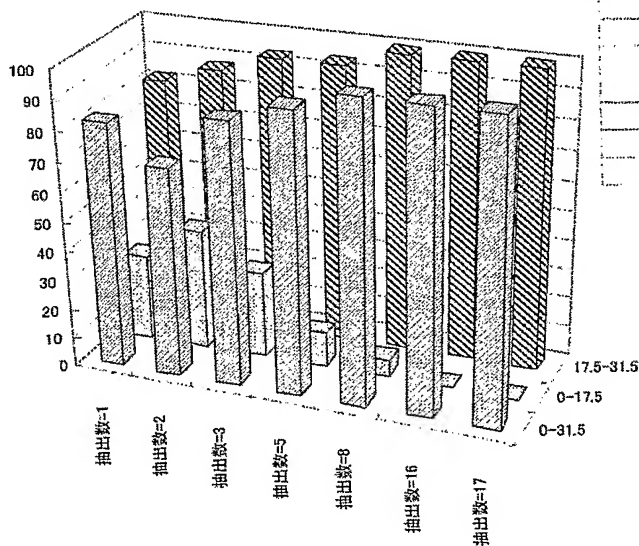
間葉系幹細胞の骨芽細胞分化及び、未分化維持条件において左に示した17種類の転写因子をレポーターとし、これらの発現プロファイルを経時的に取得した。



この17種類のプロファイルから、任意の数のプロファイルを抽出し、前述(図18)の方法によって、各転写因子の応答プロファイルを変動幅を基準として評価した。

【図 20】

分化誘導初期において任意に抽出される組み合わせを変化させたとき、以下のような結果を得た。抽出数は、17のレポーター群から任意にその数のレポーターを抽出し、図18に示した方法によって平均プロファイルを算出後、変動幅 $\geq 5$ の変動を示したものを、誘導開始から0-31.5, 0-17.5, 17.5-31.5時間の区間で評価した結果である。各抽出条件において、その抽出数は17通りである(ただし、抽出数17は1通り)。この組み合わせの内、いくつかの組み合わせで、変動があると判断された割合を示し、下図にそのグラフを示した。



TH=5	Day0-1			
	分化誘導	0-31.5	0-17.5	17.5-31.5
抽出数=1		82.35294	29.41176	82.35294
抽出数=2		70.58824	41.17647	88.23529
抽出数=3		88.23529	29.41176	94.11765
抽出数=5		94.11765	11.76471	94.11765
抽出数=8		100	5.882353	100
抽出数=16		100	0	100
抽出数=17		100	0	100

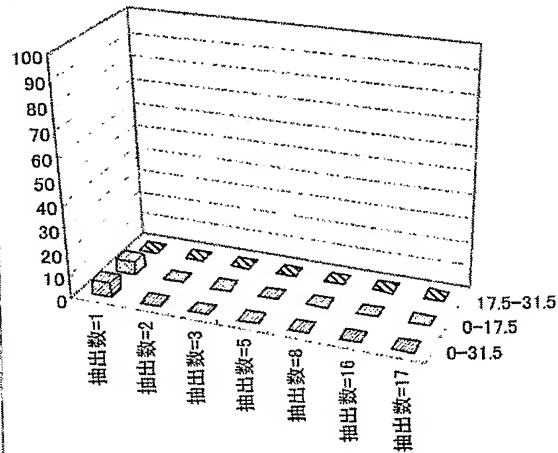
この解析より、分化のごく初期に関しては、分化誘導を把握できないが、約15時間後以降においては、確認できる。尚、変化を認めた割合が100%となった、任意の抽出数は、本場合においては、8以上であった。



【図 2 1】

分化誘導なし	0-31.5	0-17.5	17.5-31.5
抽出数=1	5.882353	5.882353	0
抽出数=2	0	0	0
抽出数=3	0	0	0
抽出数=5	0	0	0
抽出数=8	0	0	0
抽出数=16	0	0	0
抽出数=17	0	0	0

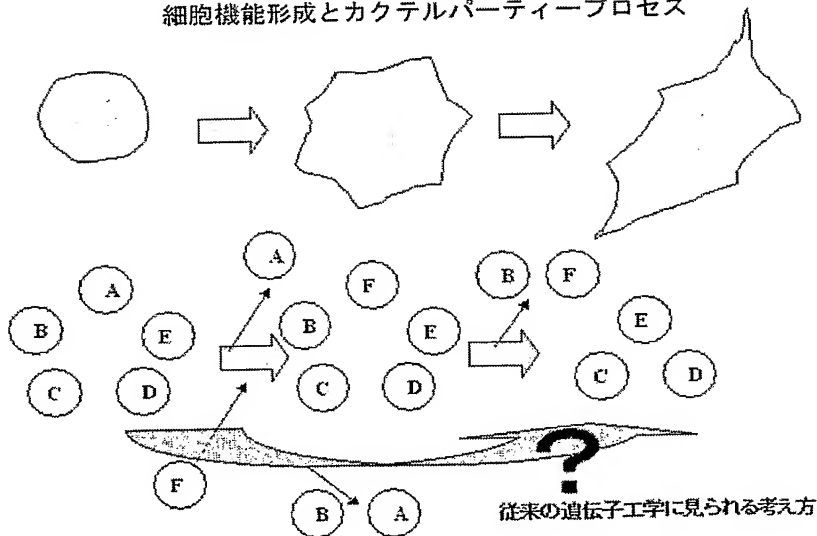
図20と同様に、未分化維持条件において任意に抽出される組み合わせを変化させたとき、以下のような結果を得た。



前述の分化誘導時の結果と比べると、大きく異なる。この比較によって、細胞が分化誘導に向かっているのか未分化を維持しているのかを判断することが出来ると思われる。

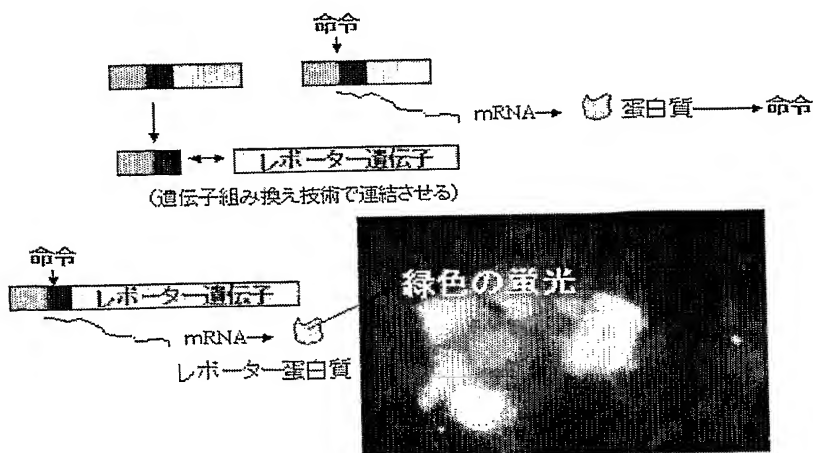
【図 2 2】

細胞機能形成とカクテルパーティープロセス



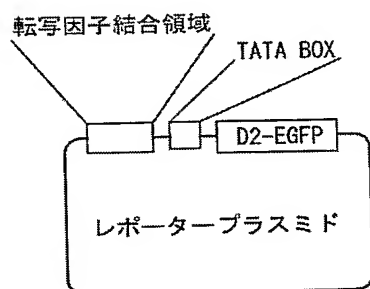
【図 23】

## 遺伝子転写スイッチポーター



【図 24】

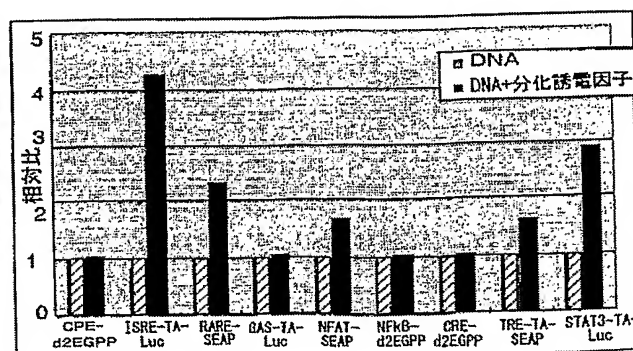
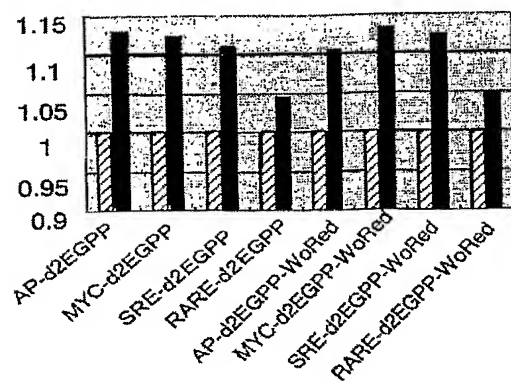
## 転写因子レポーターセットの構築



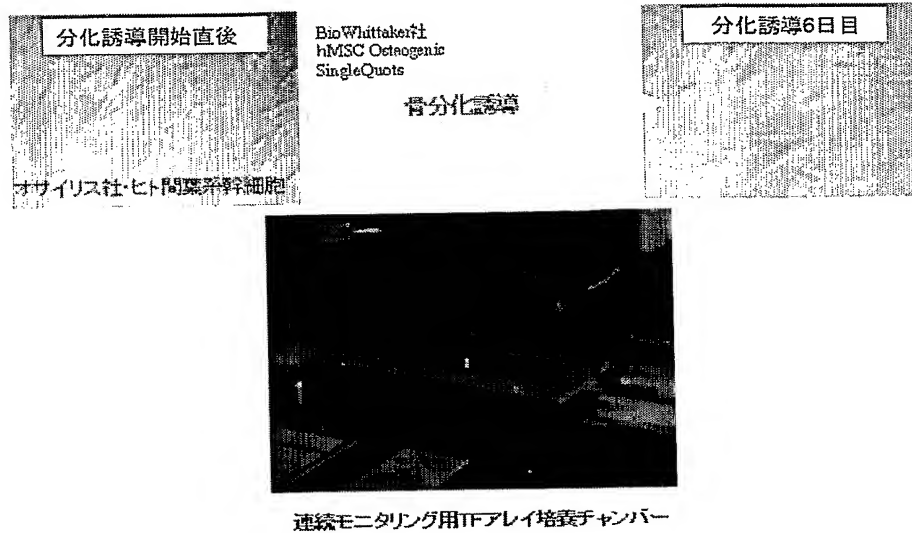
ベクター名	経路	転写因子	双作用性 エンハンサーエレメント
pNFKB-d2FGFP	IKK/NFkB	NFkB	kB
pAP1-d2FGFP	SAPK/JNK	c-Jun, c-Fos	AP1
pSRF-d2FGFP	MAPK/JNK, MAPK/ERK	Fik-1, STAT, TCF, SRF	SRF
pGRF-d2FGFP	グルココルチコイド* (HXP90媒介)	GR	GRF
pCRF-d2FGFP	PKA/CRFB, JNK/p38 PKA	ATF2/CRFB	CRF
pMpc-TA-d2FGFP, pMYC-, d2FGFP	細胞周期	c-myc	F-box
pHSF-d2FGFP	HSF	HSF	HSF
pNFAT-d2FGFP	NFAT/カルシウム/PLC	NFAT	NFAT
pAPI (PMA)-TA-d2FGFP	PKC		API (PMA)
pRb-TA-d2FGFP	細胞周期		Rb
pF2F-TA-d2FGFP	細胞周期		F2F
pP53-TA-d2FGFP	細胞周期アポトーシス		P53
pGAN-TA-d2FGFP	JAK/STAT	STAT1/STAT1	GAS
pISRF-TA-d2FGFP	JAK/STAT	STAT2/STAT1	ISRF
pSTAT3-TA-d2FGFP	JAK/STAT	STAT3/STAT3	STAT3
pFRF-TA-d2FGFP	エストロゲンレセプター		FRF
pRARF-TA-d2FGFP	レチノン酸		RARF
pTRF-TA-d2FGFP	チロキシンレセプター		TRF

【図 25】

## 転写レポーターのアッセイ

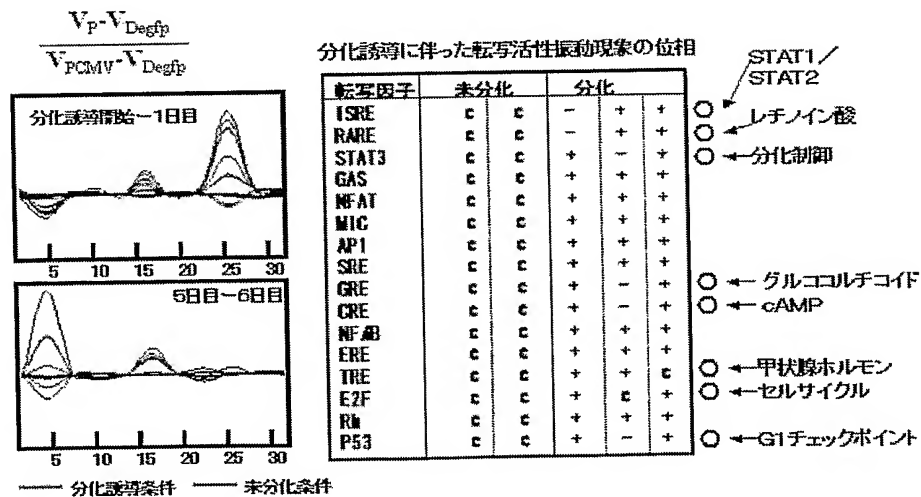


【図 26】

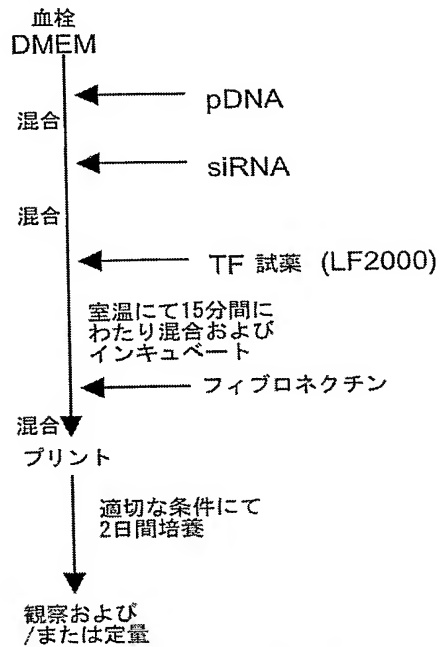
骨分化過程における  
転写因子活性の時系列測定

【図 27】

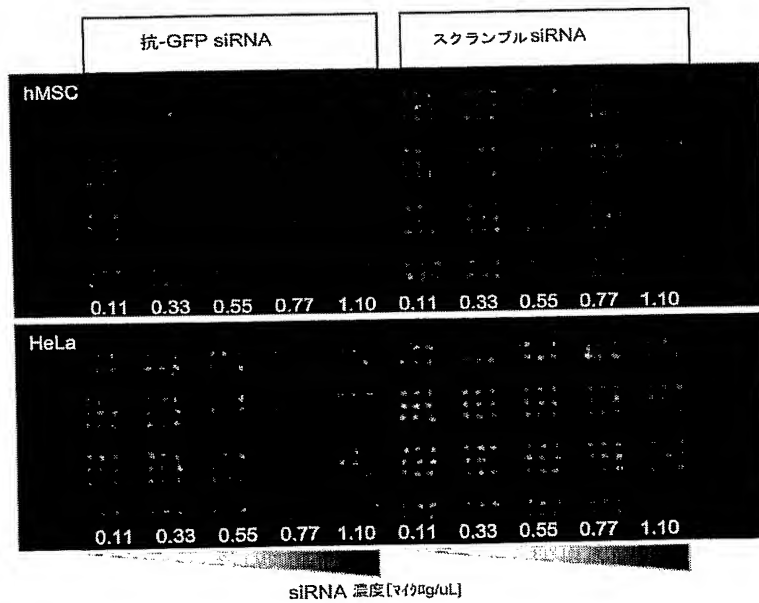
## 転写因子活性の振動現象と位相解析



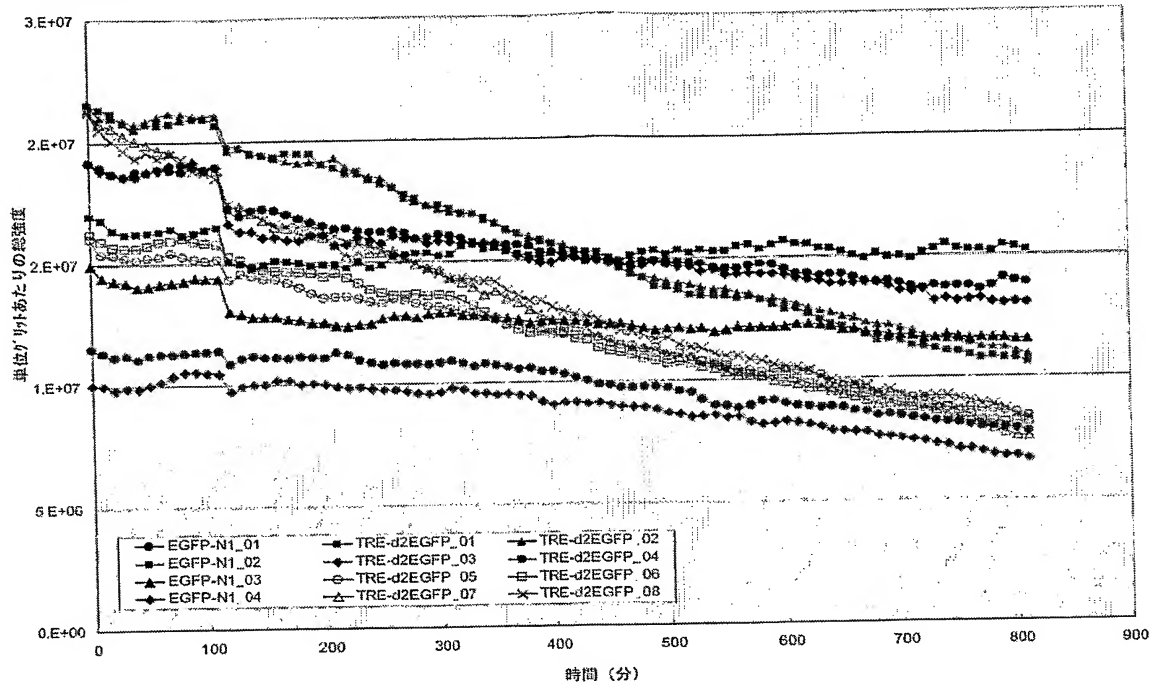
【図 28】



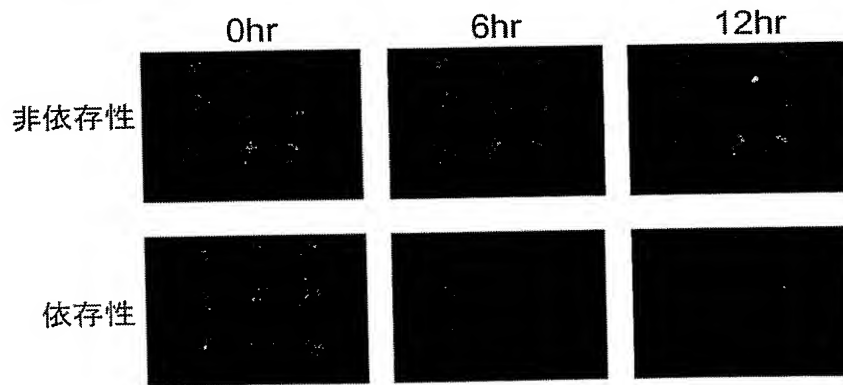
【図 29】



【図30】

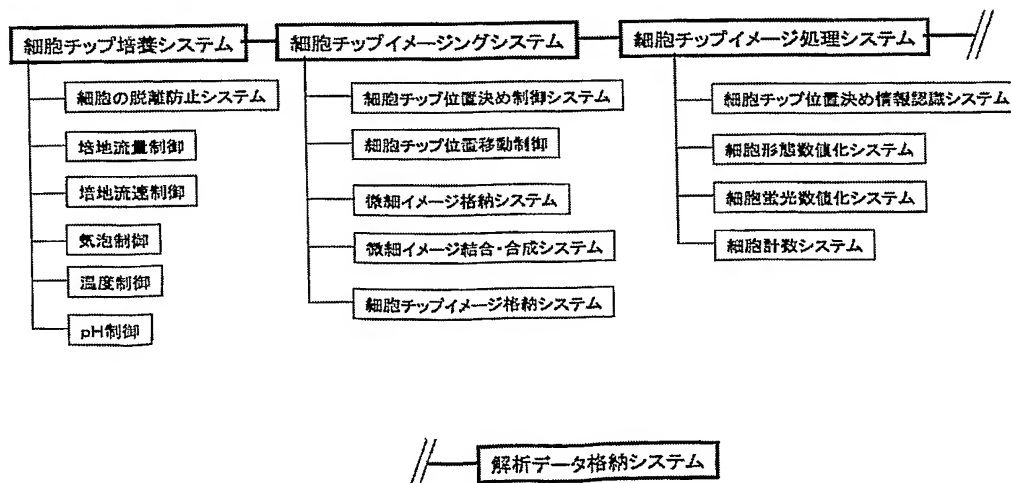


【図31】

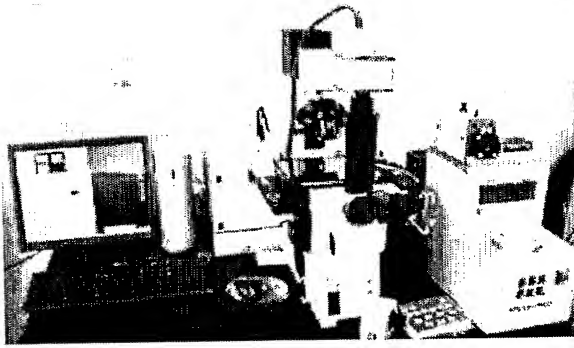


【図32】

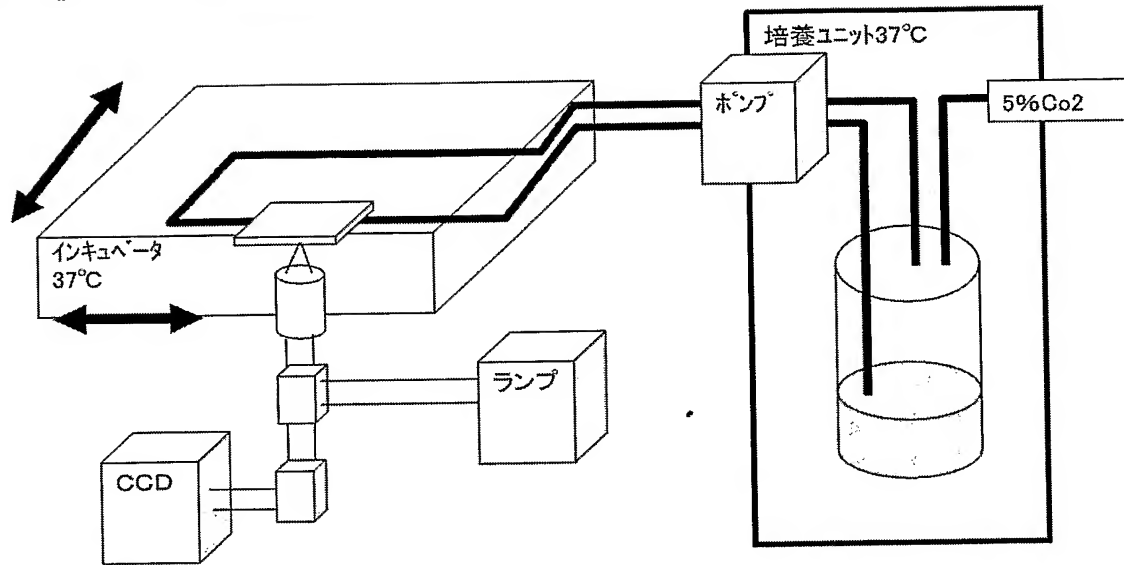
細胞プロフィールデータ生成のための装置システム図



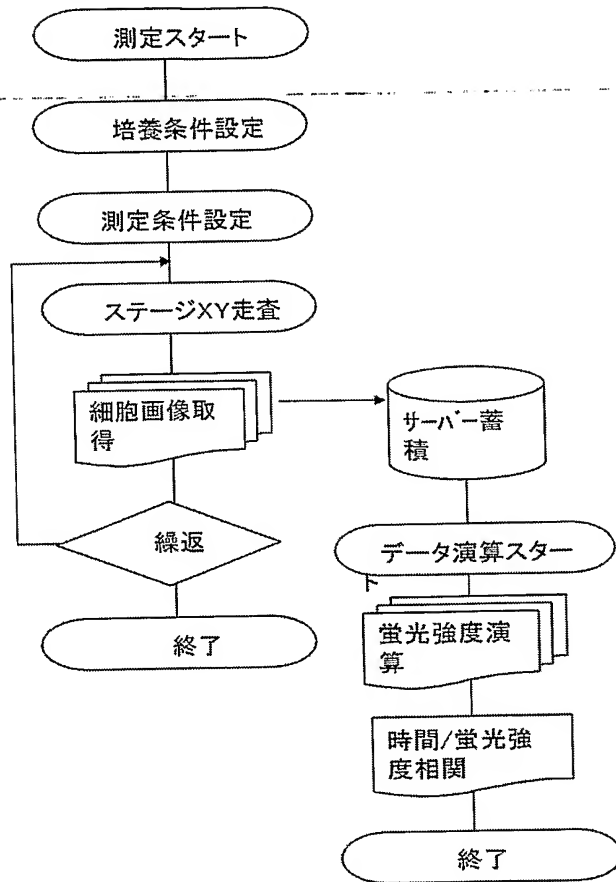
【図 3 3】



【図 3 4】

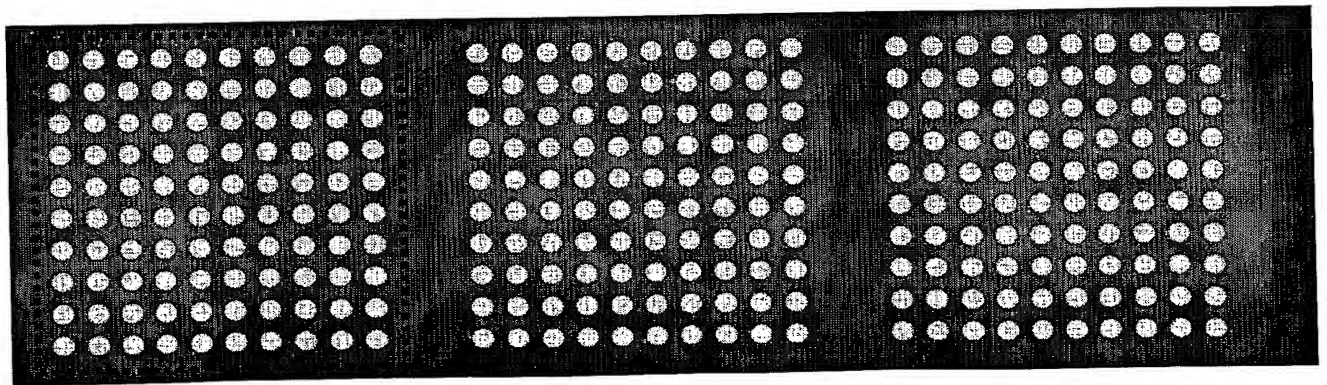


【図 3 5】



【図 3 6】

## 実験フォーマット



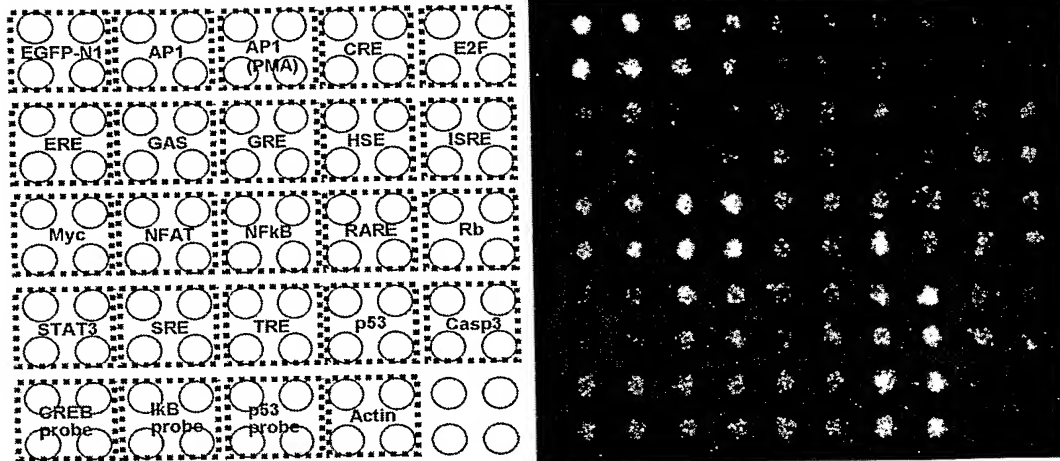
トランスフェクションの2日後に、無血清条件においてリアルタイムモニタリングを開始した。

イメージ取得インターバルは30分とした。

全てのレポーターベクターを、コントロール条件を使用することによってすでに確認した。

570 グリッドスライド

【図 37】

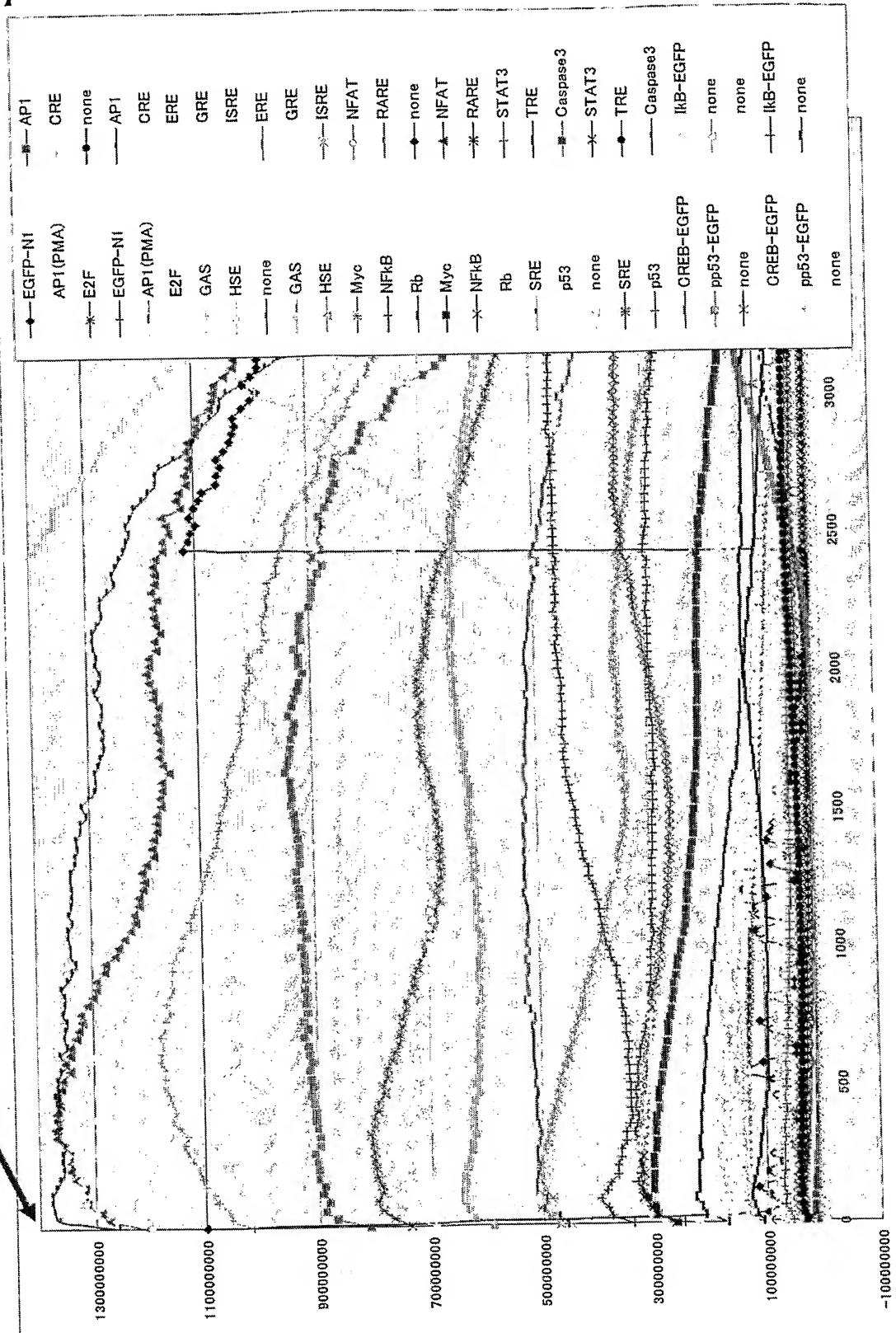




【図 38 A】

結果(HeLa 細胞株)

培地交換 (10%FBS → Serum Free)



【図 3 8 B】

t	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8	↑	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
0	131846971	107021053	119511278	115001222	60181788	72578952	24282714	1031114488	1770	105322910	64948202	95113647	84294954	52081869	65019400	23145557	67732056
1	334451985	107894767	122857933	122720386	68838381	80973487	88939215	118973449	1800	1004508593	63502469	95499933	84745230	52088396	65171189	23490577	68340593
2	40354047	113097808	128467662	122937281	70679354	81007486	29413561	117564392	1830	1004575983	65592457	96145135	87223611	52000027	65248036	23786551	68447700
3	140352114	120697403	128428332	114484981	72795014	85346824	31632821	121715629	1860	100869178	66346743	95770910	86640901	51365574	64931182	24381842	68228044
4	35127117	110683445	121370714	69284700	82412690	803124200	118642262	118642262	1890	100696993	66688156	96439888	87743949	51381145	64941169	24616221	67987812
5	139989937	111820990	126071631	121370714	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
6	39231204	111570141	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
7	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
8	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
9	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
10	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
11	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
12	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
13	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
14	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
15	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
16	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
17	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
18	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
19	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
20	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
21	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
22	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
23	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
24	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
25	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
26	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
27	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
28	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
29	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
30	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
31	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
32	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
33	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
34	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
35	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
36	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
37	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
38	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
39	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
40	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
41	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
42	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
43	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
44	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
45	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
46	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
47	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
48	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
49	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
50	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
51	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	96439888	88407893	51642720	62460426	25077546	687550853
52	39382051	111679196	121376876	122180796	68744394	83797070	30032617	117512581	1920	99776591	66688156	964					

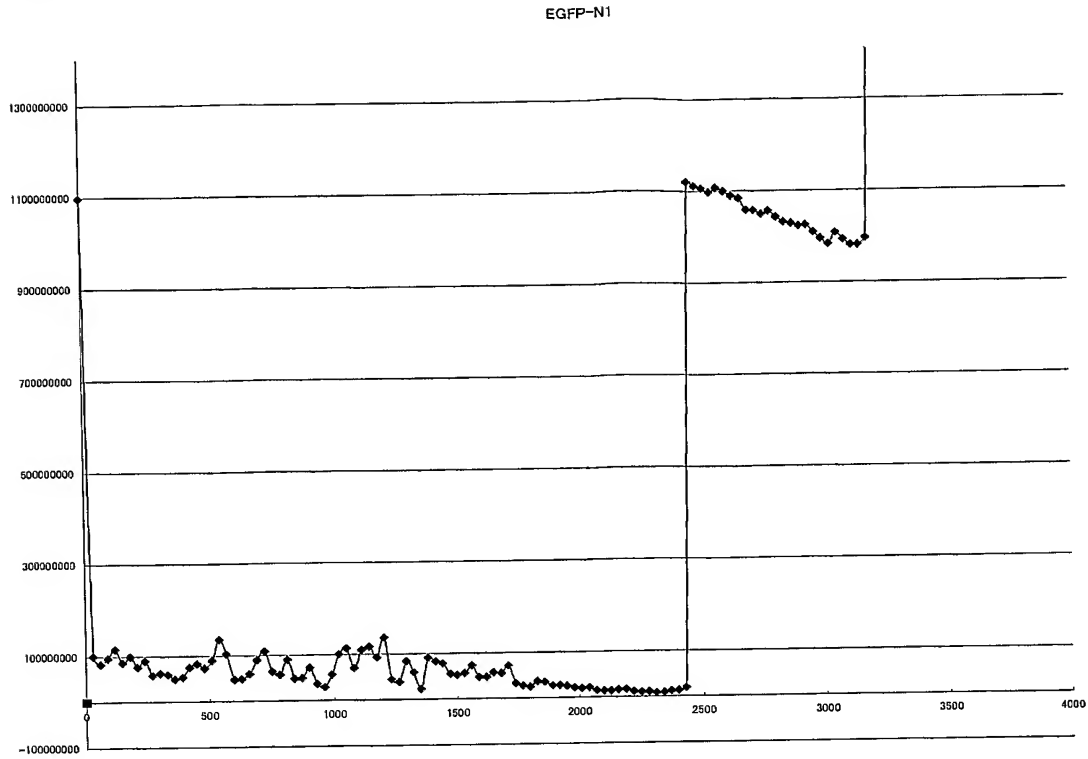
【図 38 C】

t	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	#8
0	13336219	10819197	12131814	11945608	66560027	76613685	26347195	111362893
30	1335226201	109690390	123405608	119575683	66922317	78535716	27765405	113689929
60	136634878	1110642831	125086136	119812134	67830100	80176951	28834431	115430681
90	137634525	111130735	1264581159	120090092	68423253	81564708	29610833	116670156
120	138286091	111262226	127538650	120370442	68740927	82724000	30474292	117483351
150	138652988	11092932	12878600	120588224	68840411	83677984	30478227	117483351
180	138776833	110486748	129011778	120911778	69040411	84447498	30650372	118066135
210	138939141	109756554	129467424	120712016	68479337	85051795	30693331	117983436
240	138459971	108844889	129768986	120567066	68084955	85003366	30634986	117671359
270	138086132	107788565	129939464	120251896	67582722	85833124	30499164	117181797
300	137606743	106619276	129992851	119787300	66949868	86040518	30075879	116682767
330	137042757	105364096	129543736	119139215	66340913	86143631	30071838	115825039
360	136412442	104046021	129803204	118318046	65637913	86154308	29810737	114989661
390	135730829	102684413	129581693	117328032	64800701	86083228	28539314	113140344
420	135010122	101295433	129281693	11676657	64142098	85949010	28250070	112140574
450	134260078	998924224	128913430	114874162	63373115	85733299	28966164	11107464
480	133488350	984863171	127984382	113422951	62603143	85470847	28667390	11049047
510	132700805	970858749	127249994	110192588	61909688	84805729	28158941	108911545
540	131901809	956980776	126498994	110192588	60360344	84141787	27913243	107879069
570	131094489	94323353	126819038	108425539	59653565	83991683	27681023	106776889
600	130290893	929608316	126153610	106583274	58757935	83540787	27462243	105665669
630	129462550	916585575	125435962	104663309	57706627	82570737	27082361	104547688
660	128639959	903637365	124667131	102743217	58324252	83065983	27256341	103424028
690	127813447	890978118	123850039	100780390	57706627	82570737	26879074	102295340
720	126982971	878617187	122986585	988118164	57122576	82058033	26679074	101161993
750	126148305	866559706	122079023	96853099	56573101	81530854	26705076	100241917
780	125309149	854807858	121130611	949222904	55597936	80909861	26538877	988821115
810	124646222	843261882	120143847	930317555	55579736	80441173	26223932	973593313
840	123816332	832220921	119122281	911960562	55135888	79883135	26223932	965857079
870	122762441	821369277	118069621	894278575	54726800	78318593	26223932	954327032
900	121903707	810849276	116989907	87738653	54351842	77949099	25923176	94327032
930	121040922	800616966	115887492	861387093	54010186	7760794	25627808	931192673
960	120173536	79087453	114767016	846370268	53422722	77024476	25480248	919612416
990	119303669	781062384	113633372	832413173	53070849	75873133	25322202	908042264
1020	118423213	771744787	112491664	819579951	53174591	75475491	25163527	896499792
1050	117560337	762730068	111347162	807921821	52955157	74750318	25034306	885005267
1080	116690065	754057085	110205248	797477245	52763051	73500178	24884839	87358158
1110	115823268	745687839	109071369	788272212	525968847	74164589	24730347	862253631
1140	114962134	729698819	108464447	773624691	52336222	73603836	24587367	851048857
1170	114109046	729698819	108464447	773624691	52336222	73603836	24587367	851048857
1200	113266548	722634317	105772079	768175626	52238745	73049006	24440909	839936123
1230	112437308	715661713	104723977	763954099	52161067	72501013	24297256	829125766
1260	111624086	709062806	103710023	760930988	52101584	71960763	24157528	816409713
1290	110829689	702848346	102734814	759068076	52058665	71429163	24022939	808058164
1320	110056835	697028727	101820610	758311811	52006653	70907115	23894766	797924997
1350	109308610	691613684	100917284	758629095	52015859	70395519	23774325	78810151
1380	108587428	686611976	100082276	759338095	52012570	69895269	23662949	778618902
1410	107895990	68203108	993005491	762179073	52019039	69007262	23472509	760795145
1440	107236744	67787690	985745526	765280221	52033480	68932343	23472509	760795145
1470	106611948	674153482	97906189	769165502	52054115	68471398	23395903	75250937
1500	106023634	670862755	972967867	77355479	52079072	68025252	23333182	744673061
1530	105473573	66800429	967407083	778968142	52106491	67594712	23285304	734731013
1560	104963244	665575085	962577185	778968142	52134466	67180548	23253083	73043725
1590	104493808	663569386	958266067	790925429	52161064	66783489	23237165	724070274
1620	104066081	661978351	954542192	797500293	52161064	66404216	23237165	718220249
1650	103680613	660790835	951382775	804359808	52022269	66043351	23256893	712896587
1680	103337173	6595991508	948784253	8142066	52212891	65779004	2342716	70835325
1710	10303732	6595991508	948784253	8142066	52212891	65779004	2342716	70835325
1740	10275455	659483056	945026154	825822875	52204115	65076412	2341086	70009301
1770	102555197	659728637	943830705	833009142	52104685	64793392	23495323	696863811
1800	102372404	660272114	943025062	84008762	52141886	64531966	23584557	69148866
1830	102228111	661083327	942558866	846989726	52085741	64290452	23702680	69188866
1860	102116958	66212936	94237585	853651243	52010309	64069459	23833361	69011907

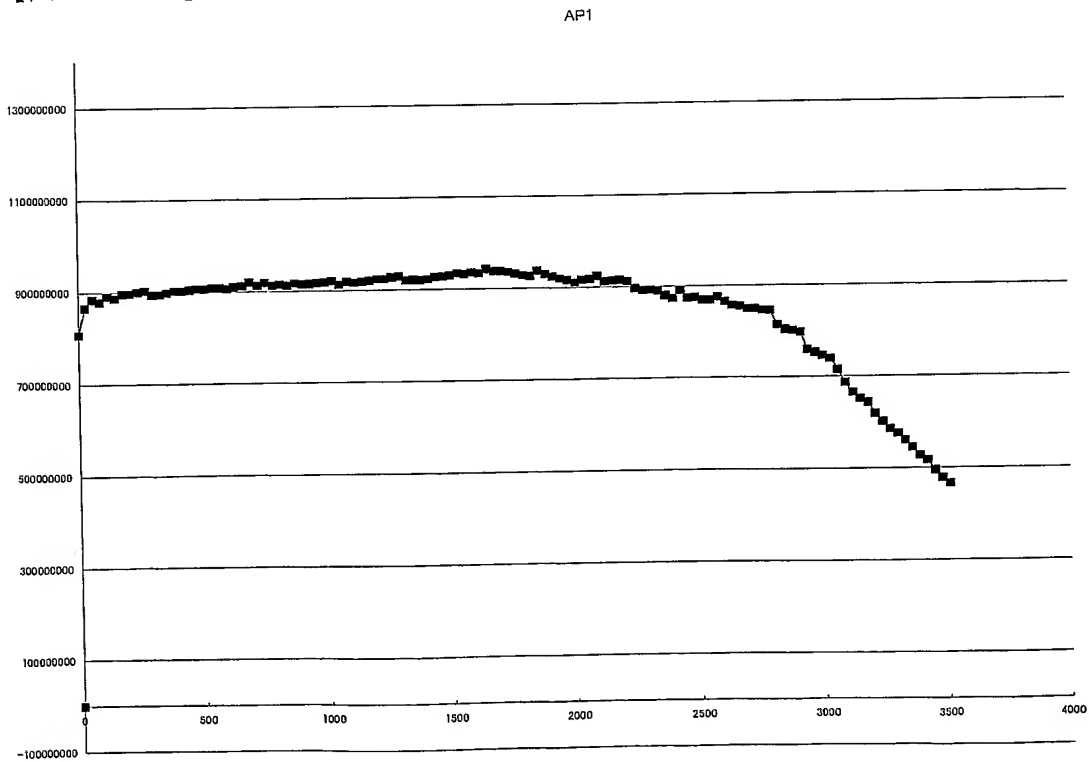
【図 3 8 D】

[illegible]

【図 39-1】

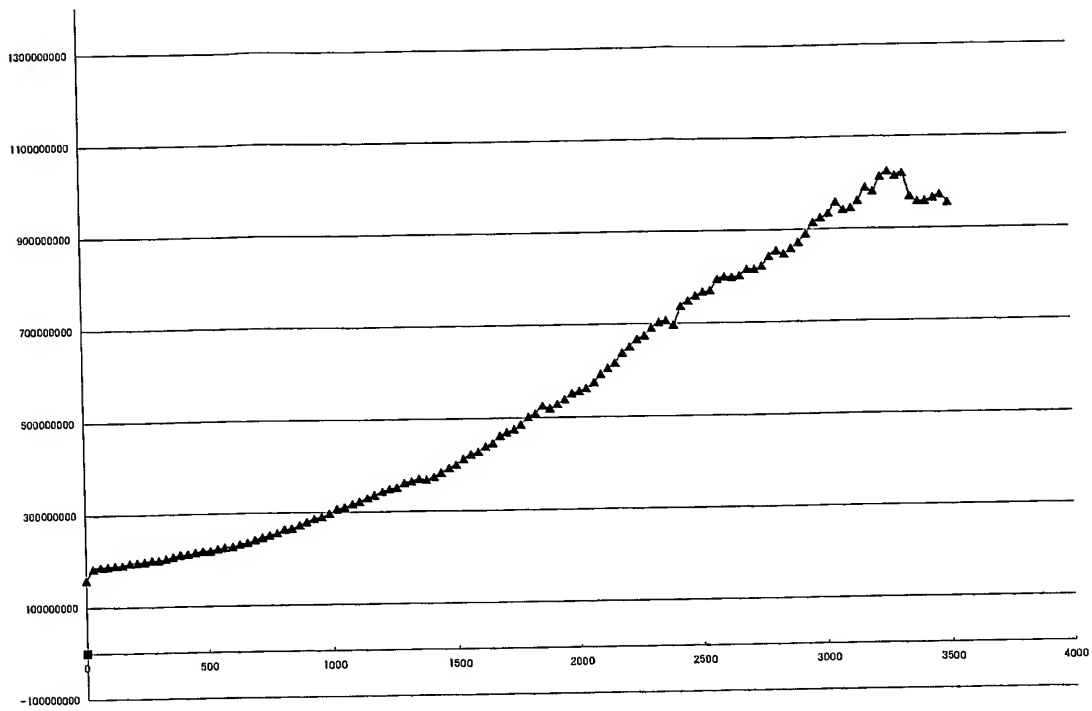


【図 39-2】



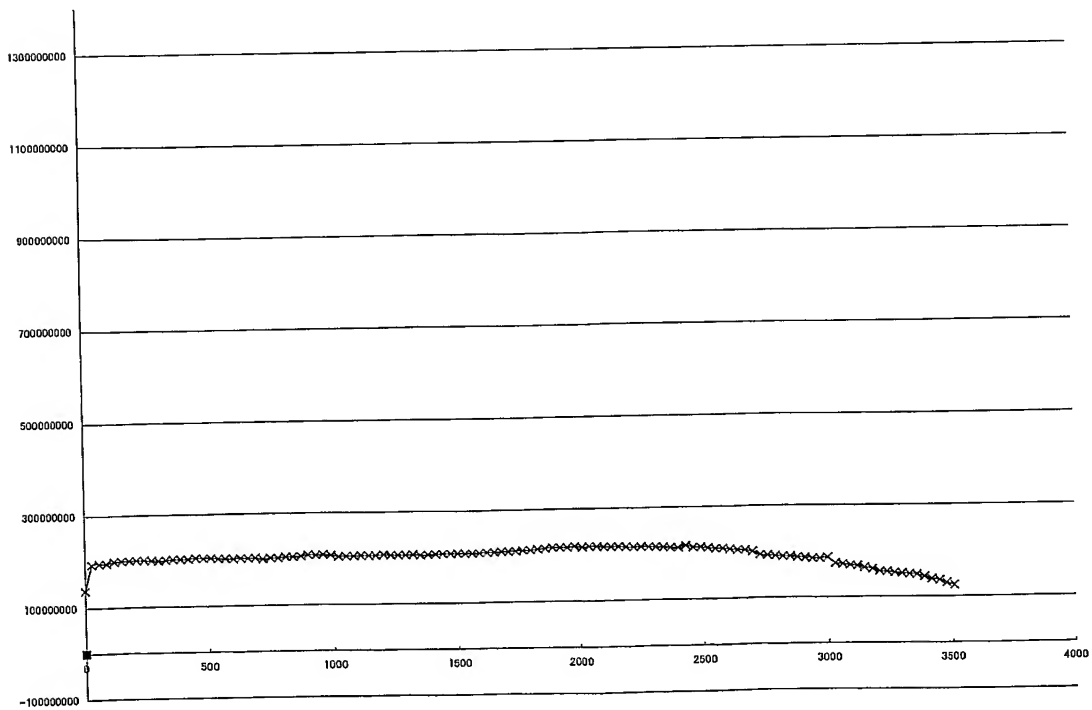
【図 39-3】

AP1(PMA)



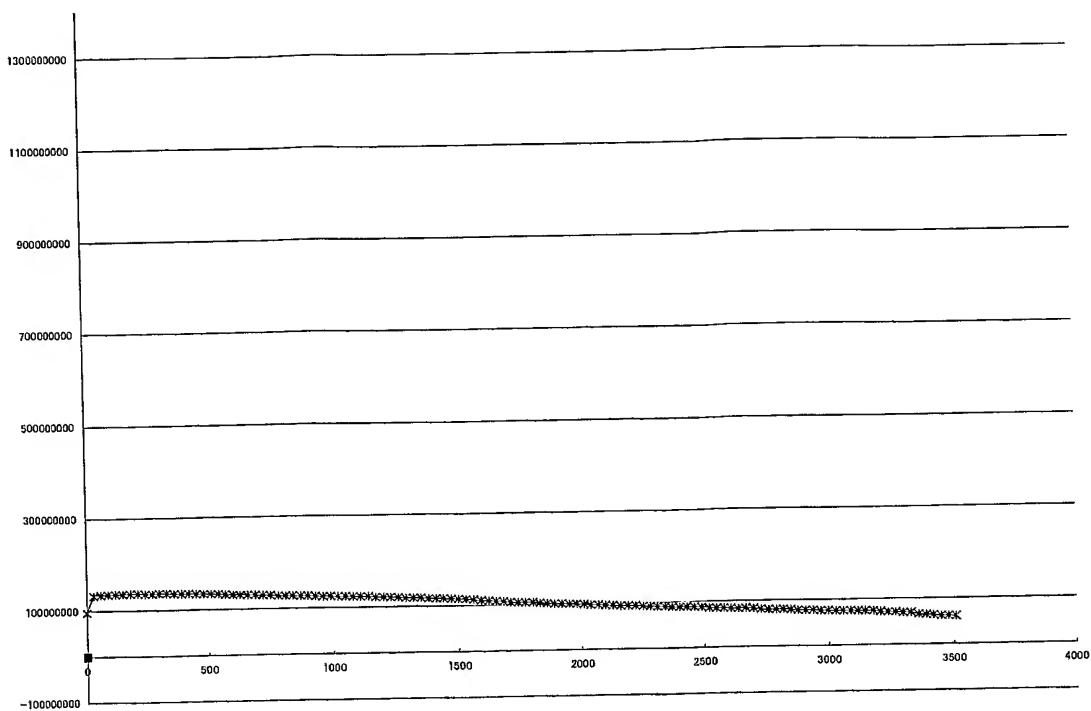
【図 39-4】

CRE



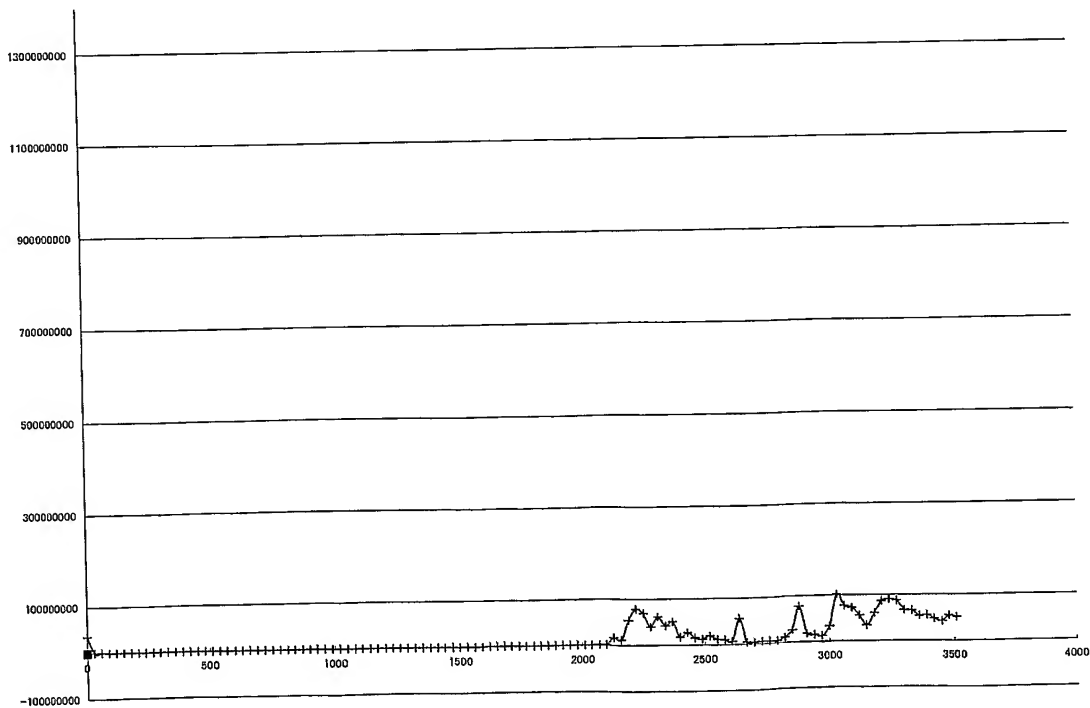
【図 39-5】

E2F



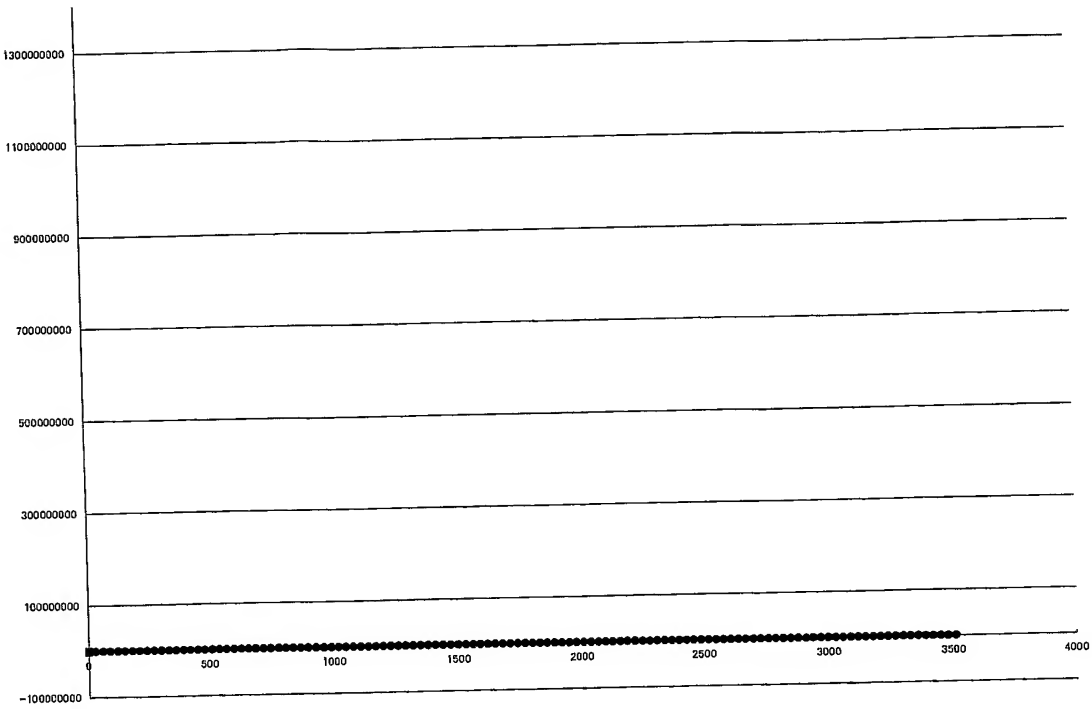
【図 39-6】

EGFP-N1



【図 39-7】

none



【図 39-8】

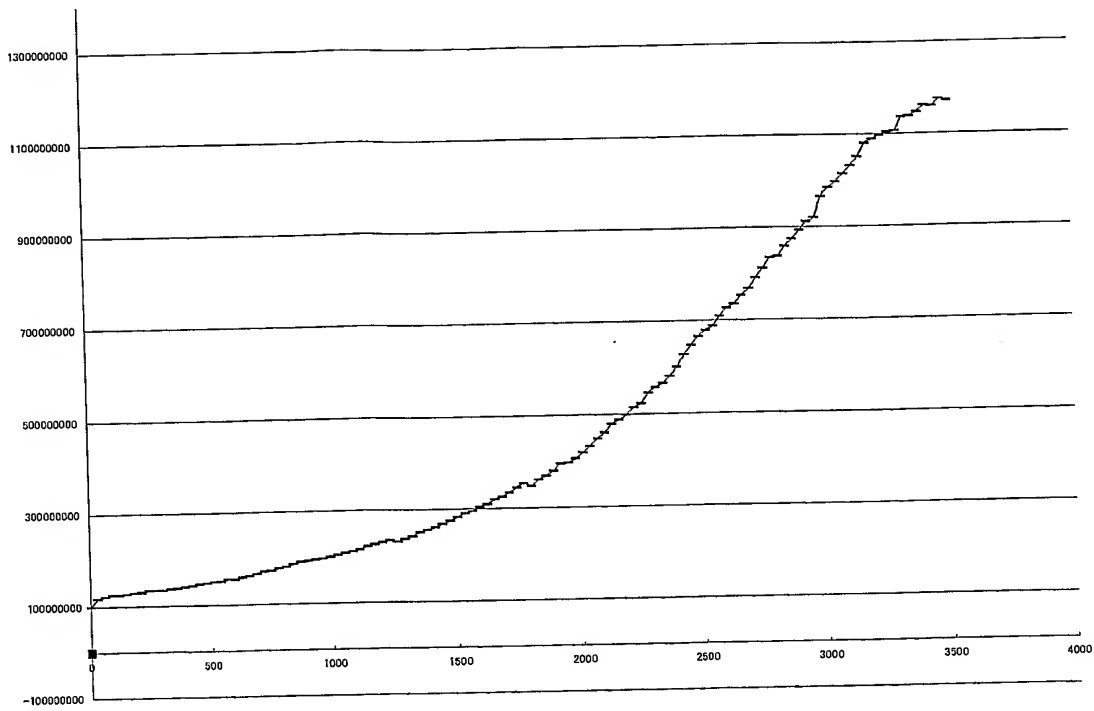
AP1





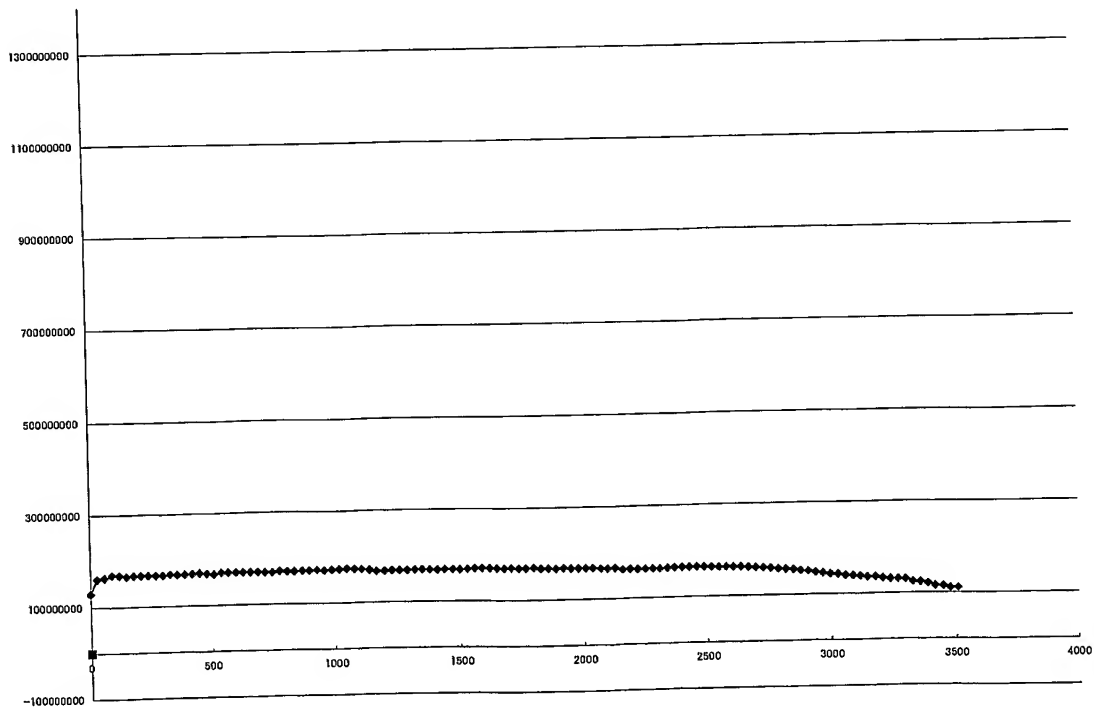
【図 39-9】

AP1(PMA)



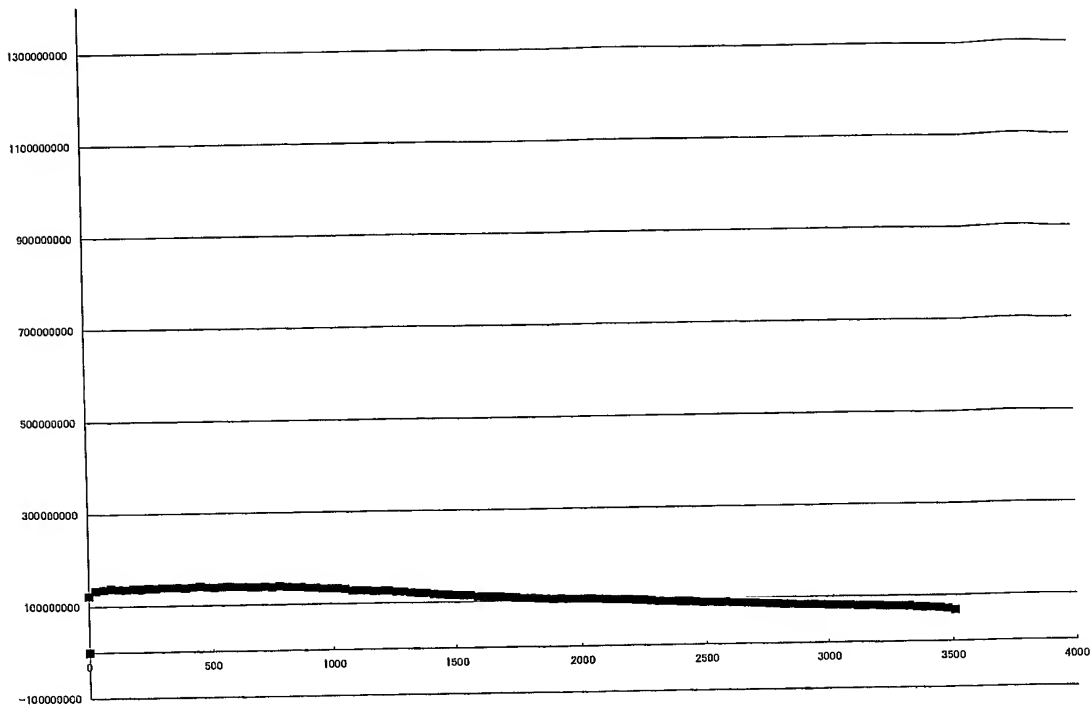
【図 39-10】

CRE



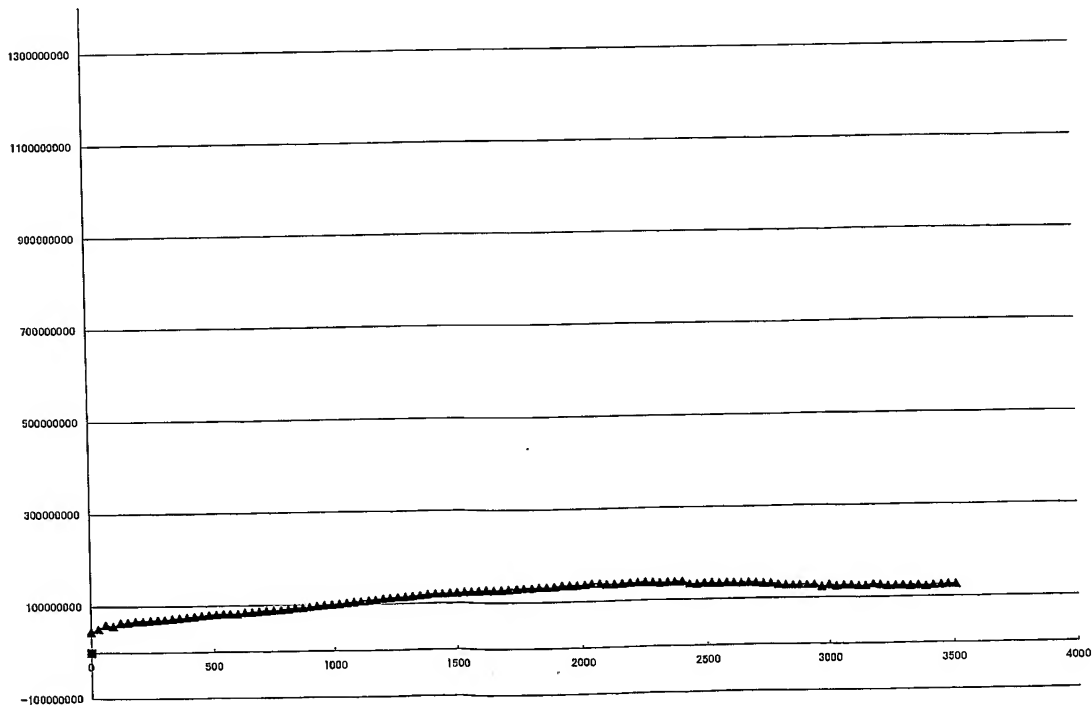
【図 39-11】

E2F



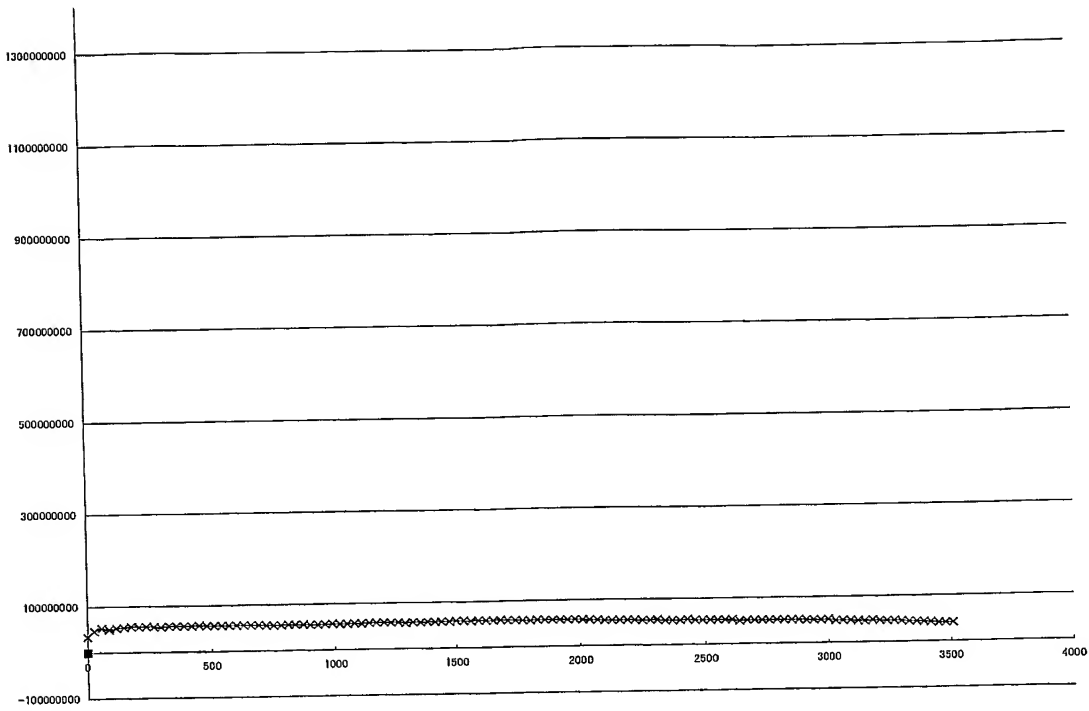
【図 39-12】

ERE



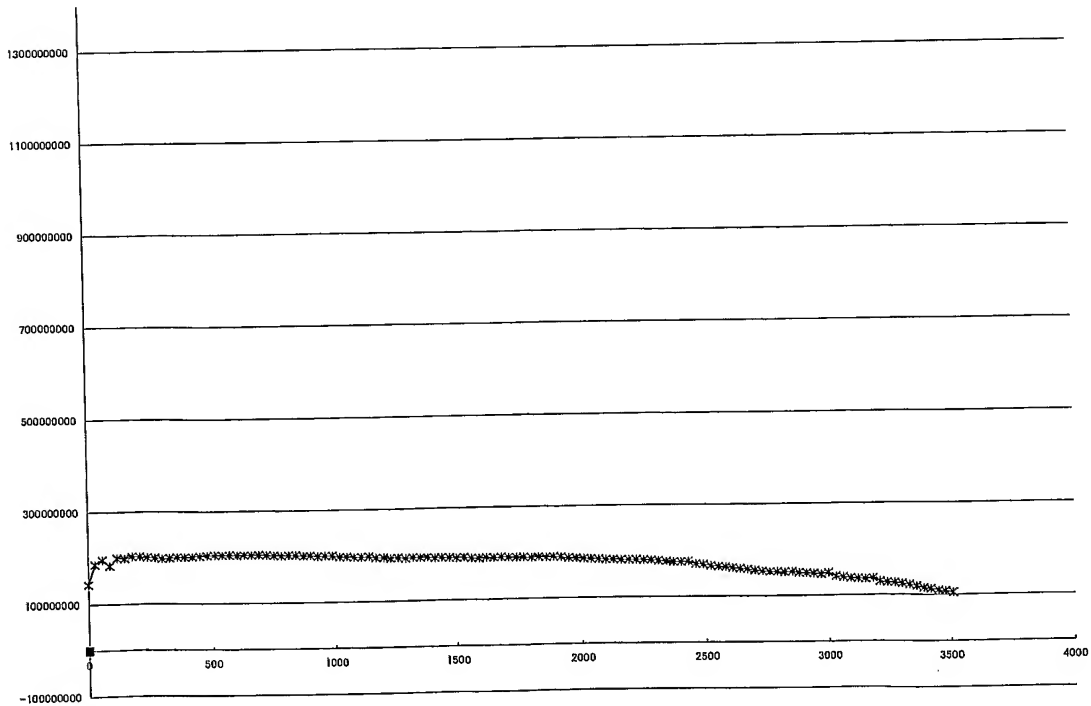
【図 39-13】

GAS



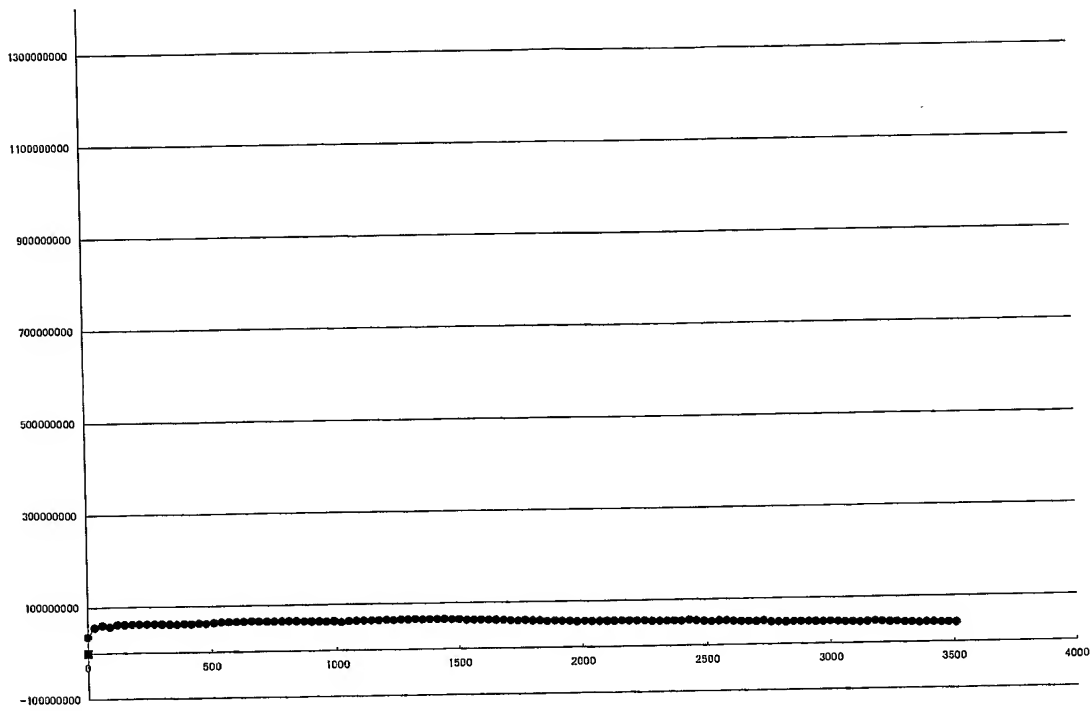
【図 39-14】

GRE



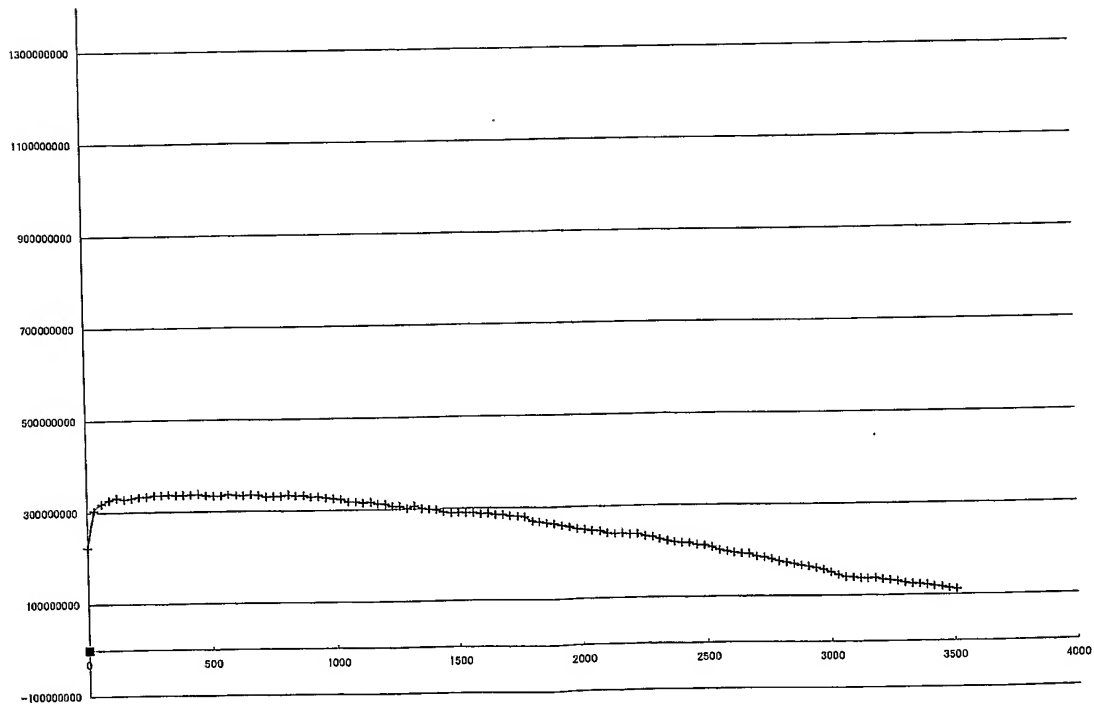
【図 39-15】

HSE



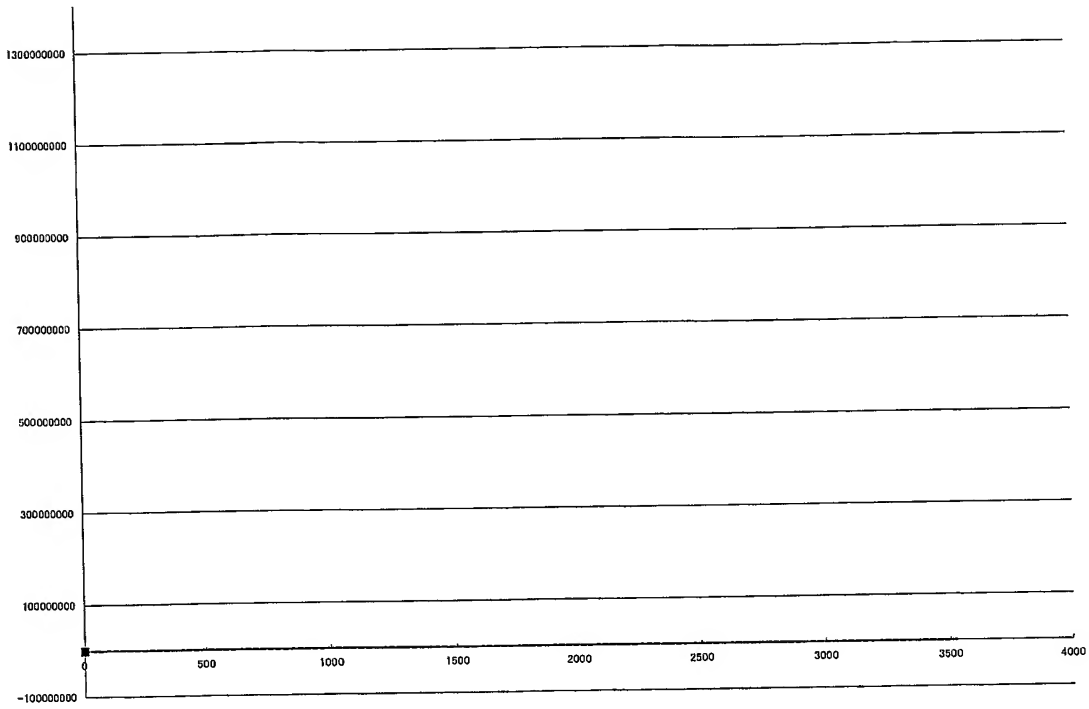
【図 39-16】

ISRE



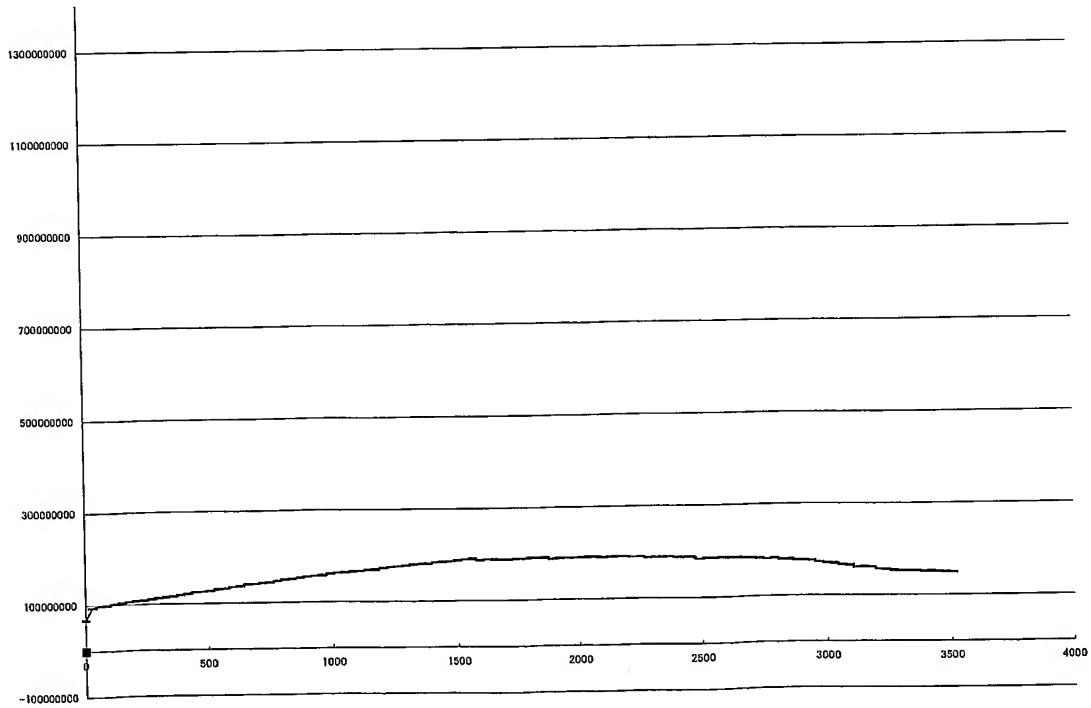
【図 39-17】

none



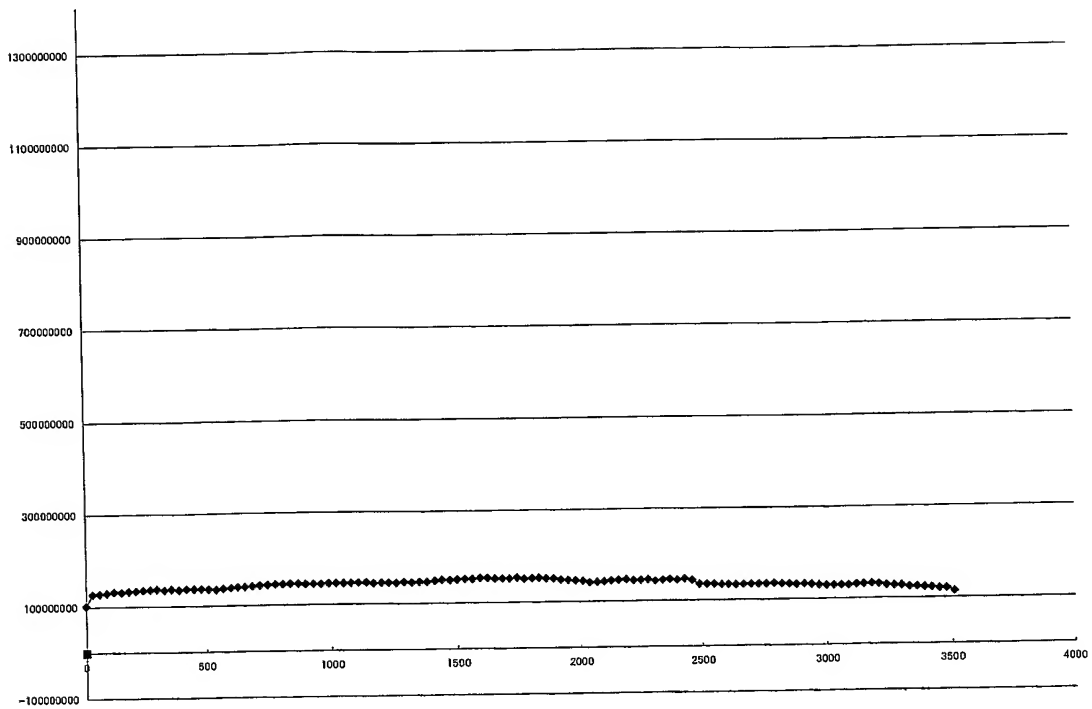
【図 39-18】

ERE



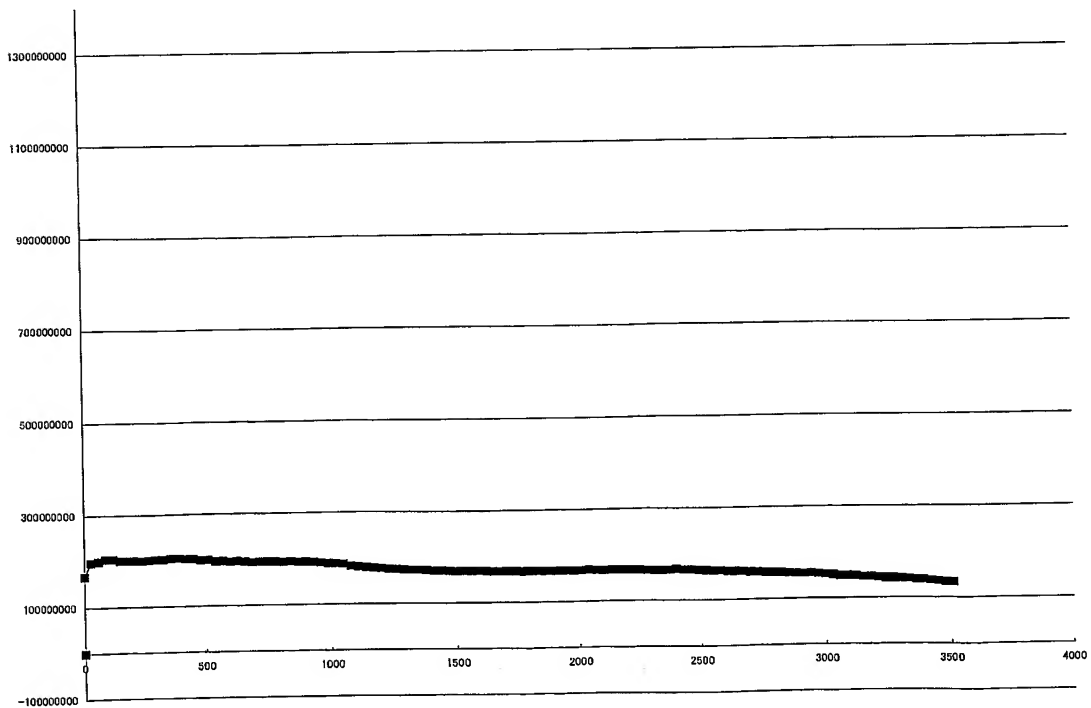
【図 39-19】

GAS



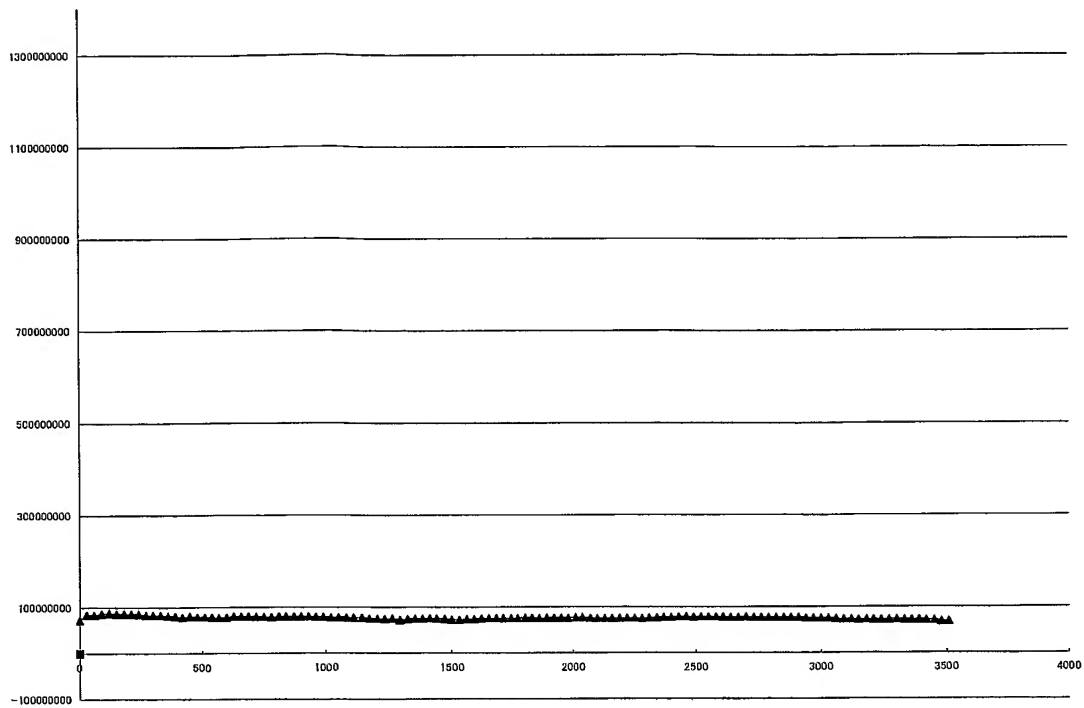
【図 39-20】

GRE



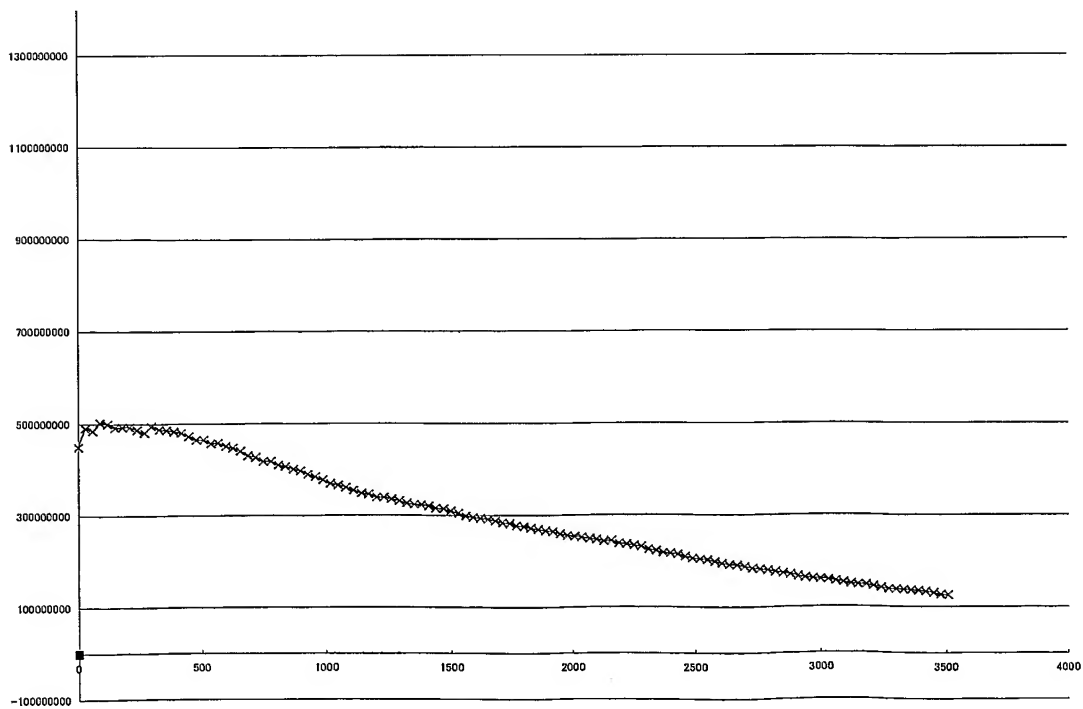
【図 39-21】

HSE

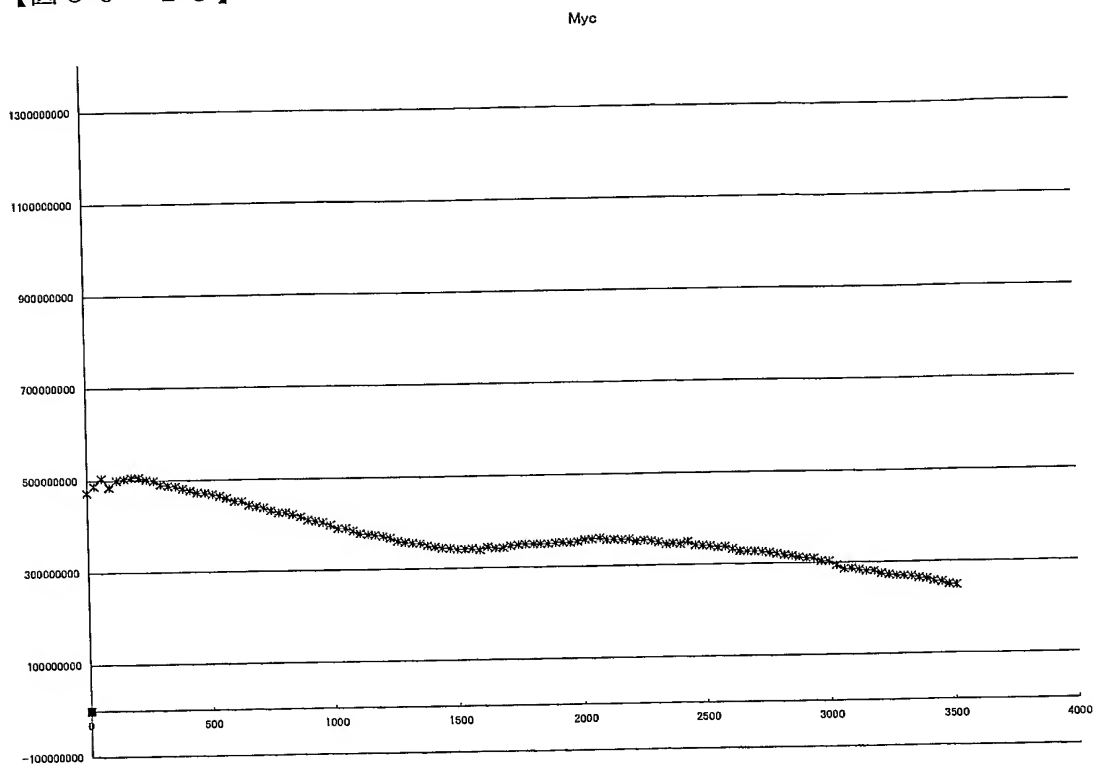


【図 39-22】

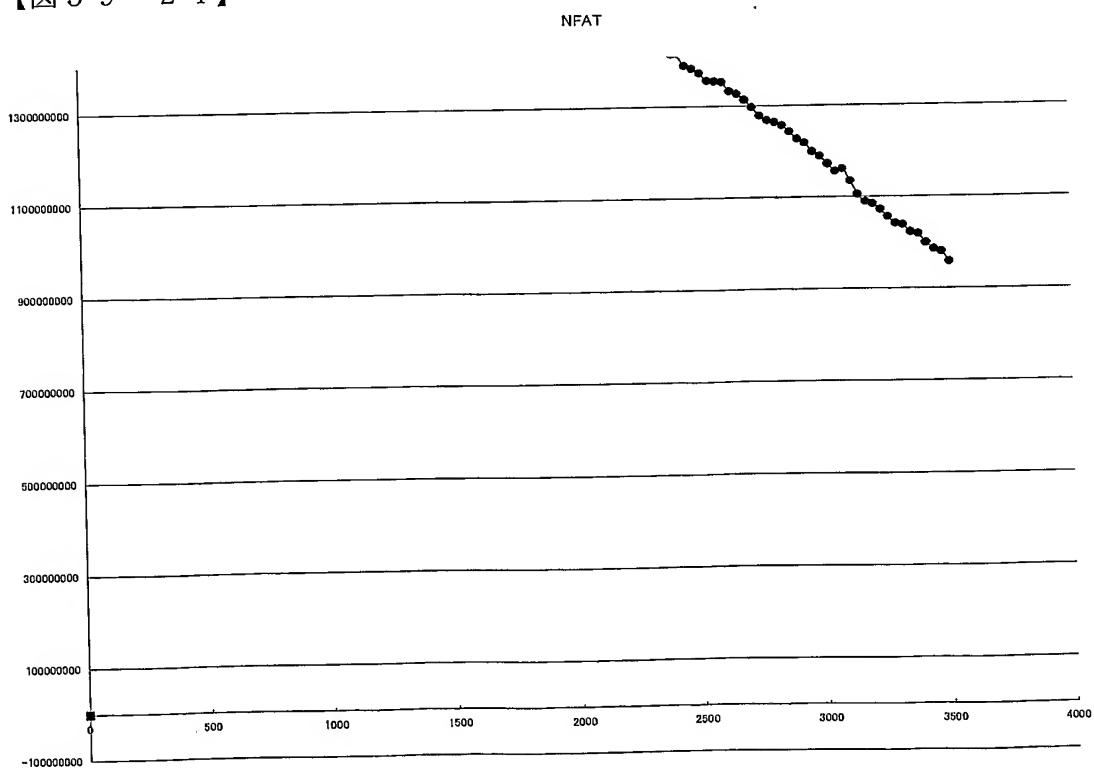
ISRE



【図 39-23】



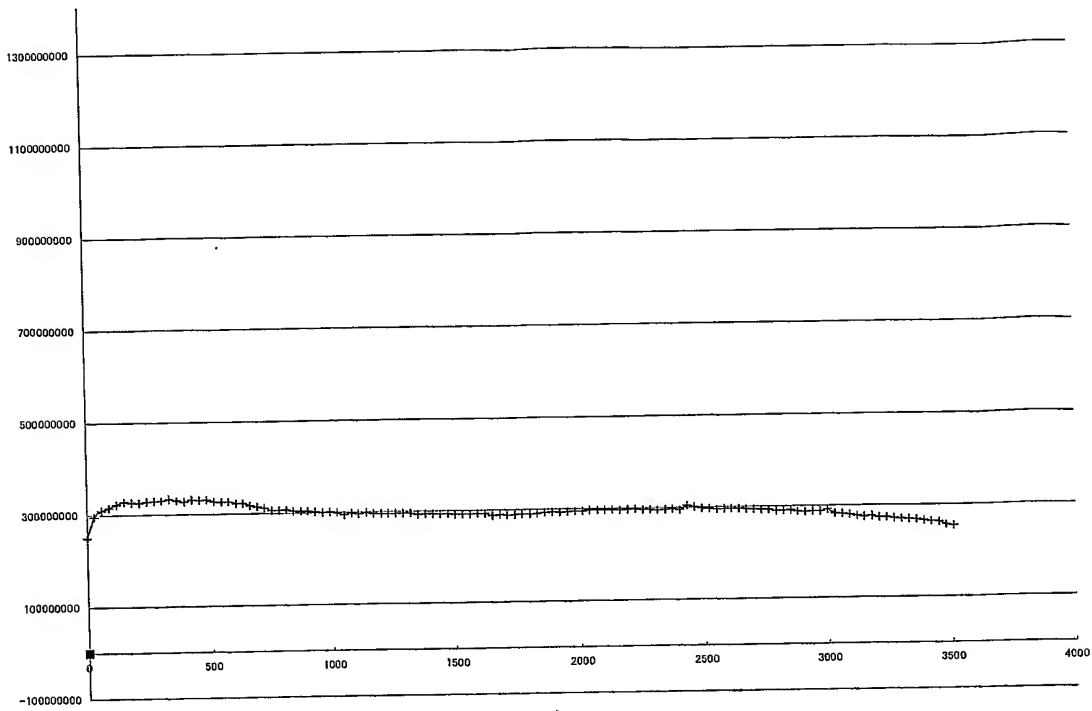
【図 39-24】





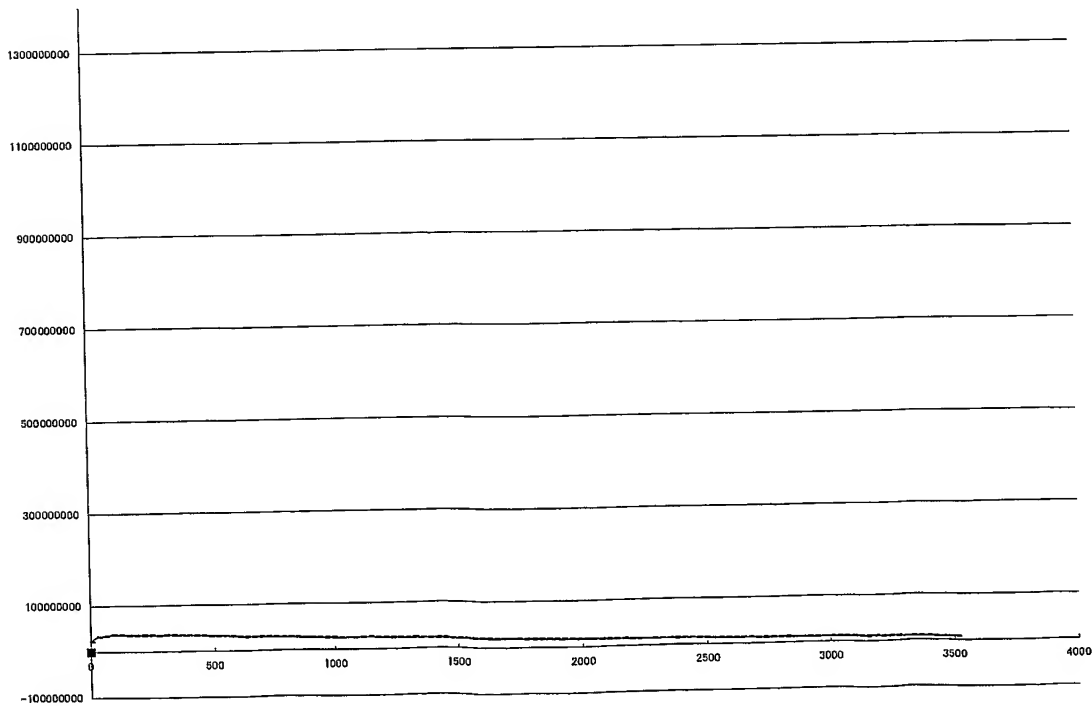
【図 39-25】

NFkB



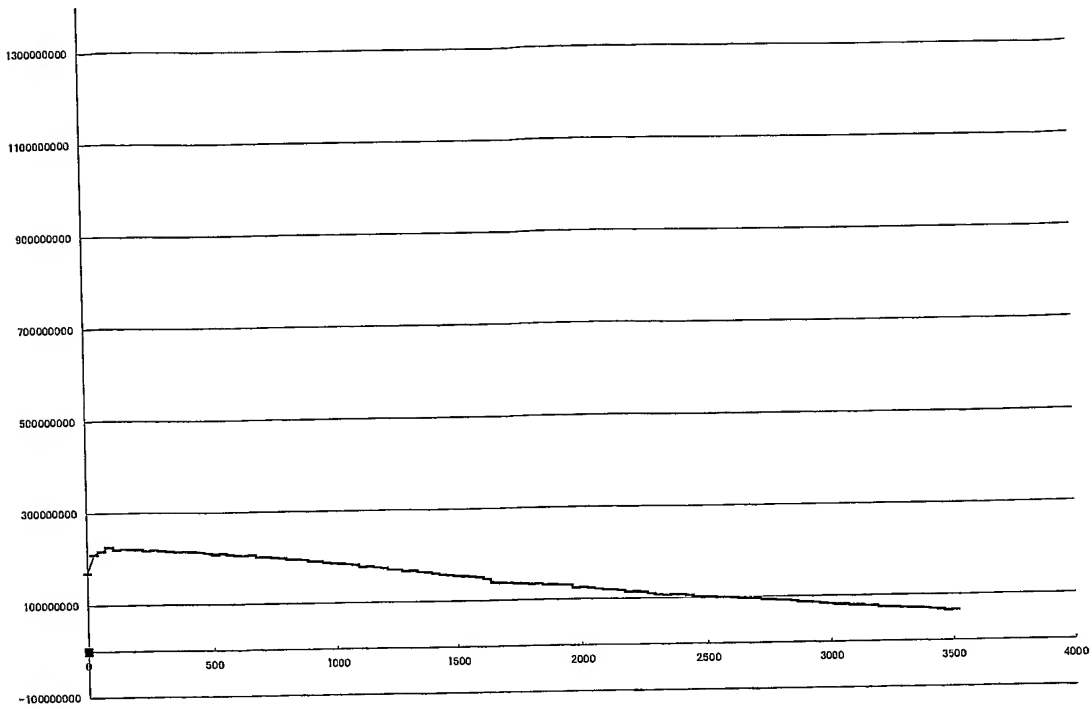
【図 39-26】

RARE



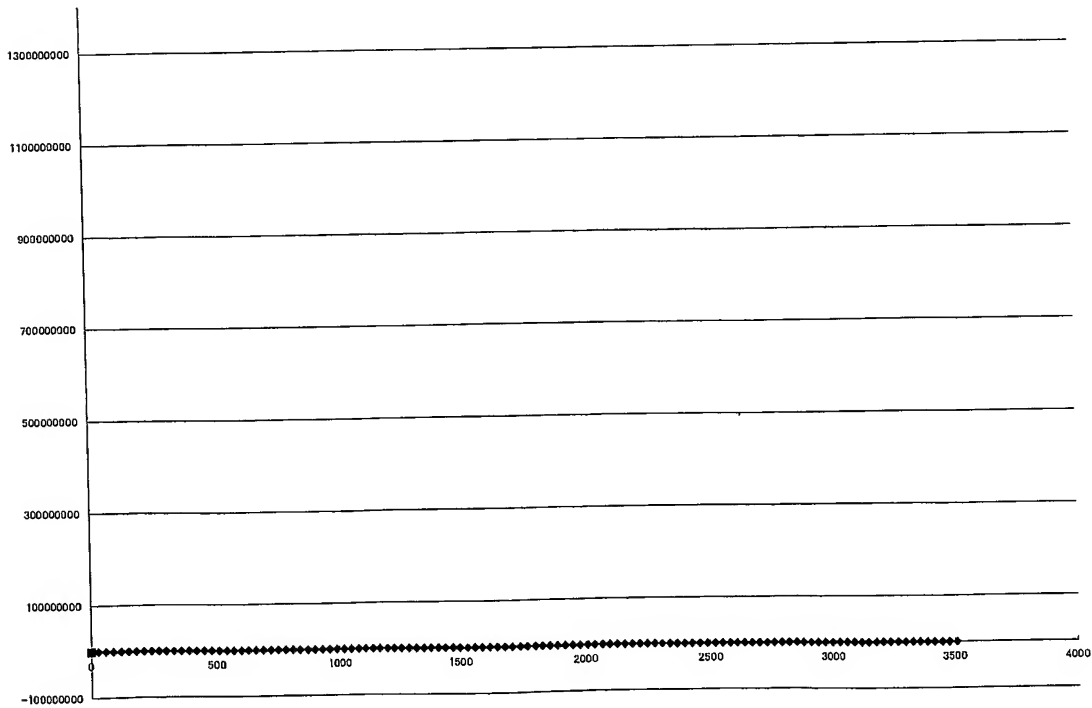
【図 39-27】

Rb



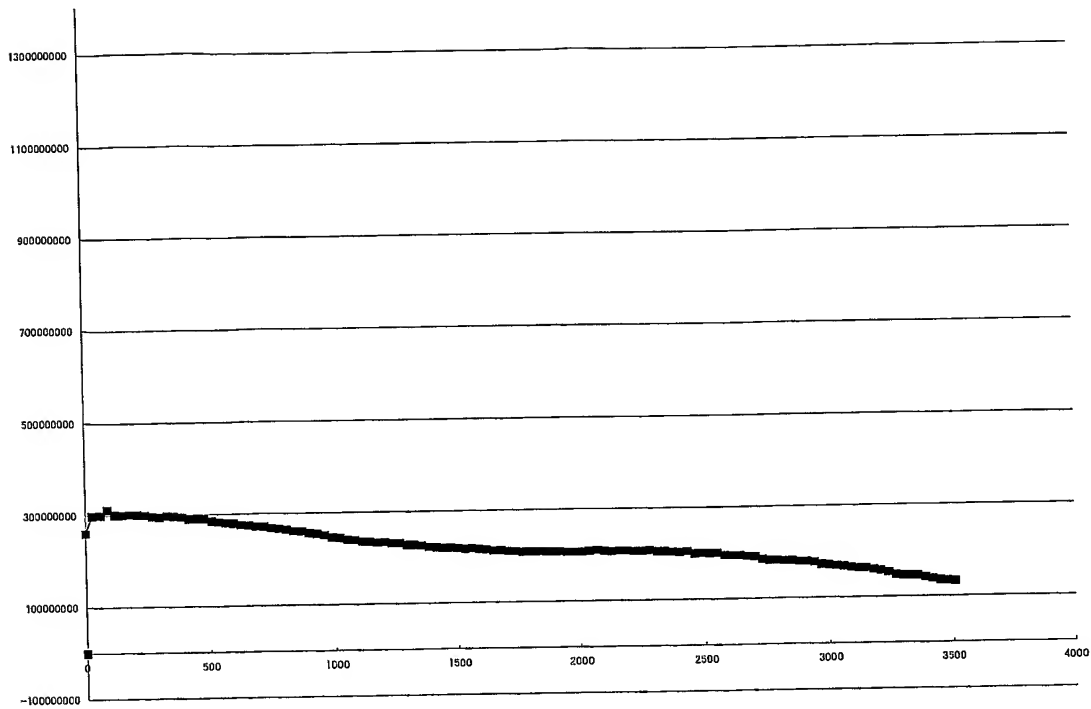
【図 39-28】

none



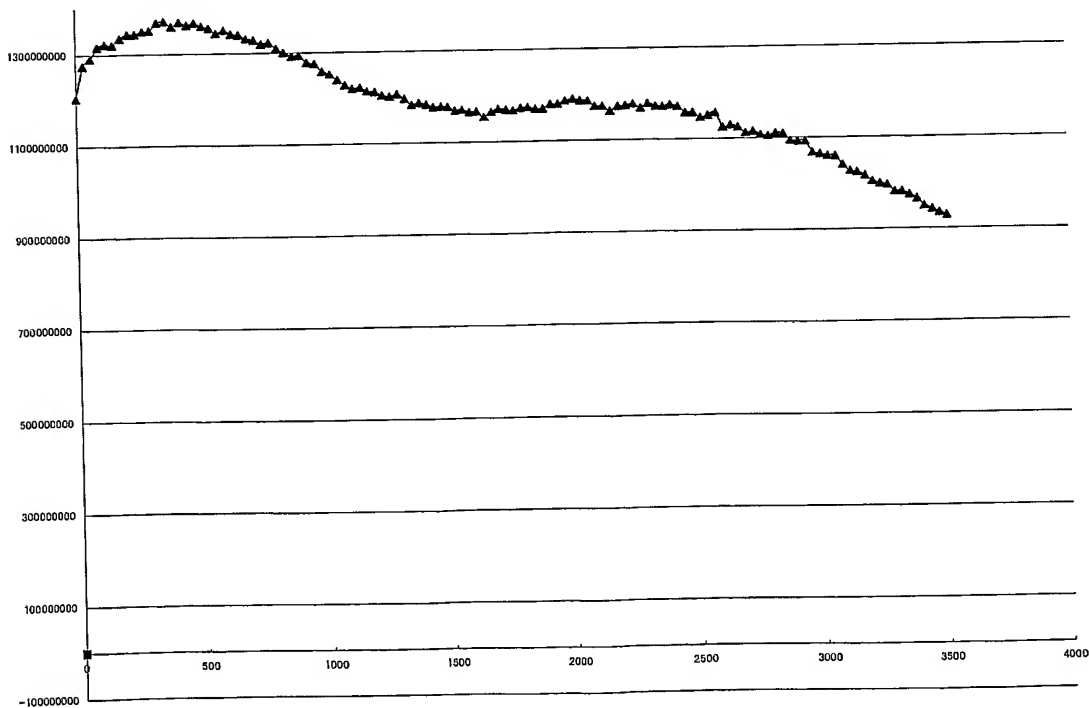
【図 39-29】

Myc



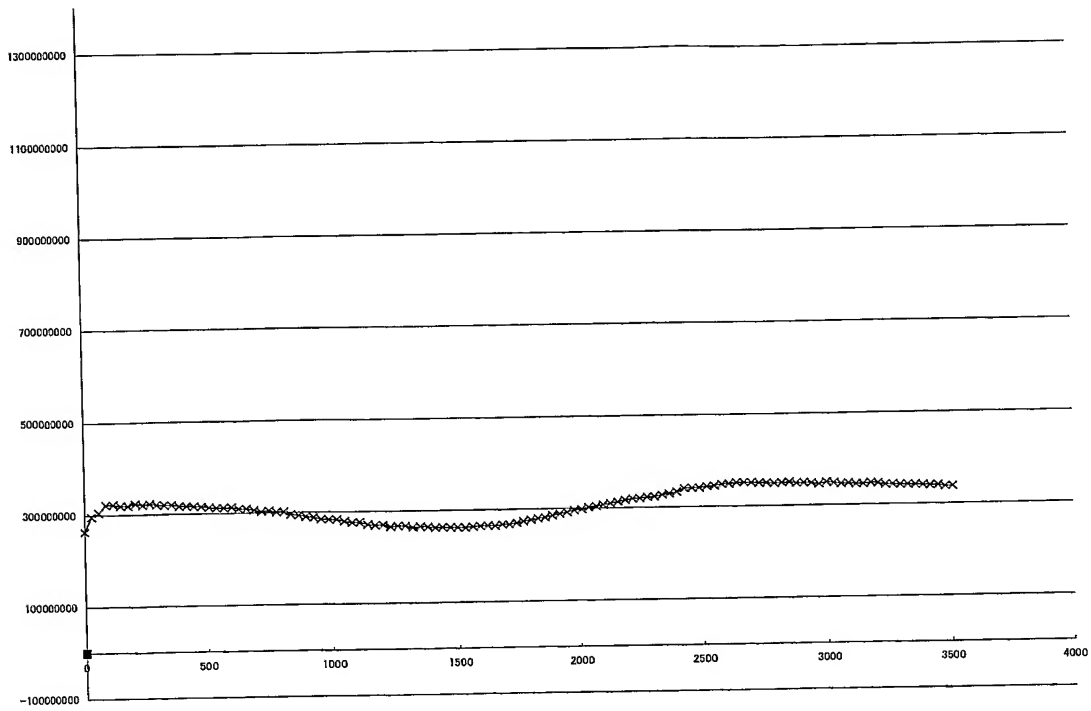
【図 39-30】

NFAT



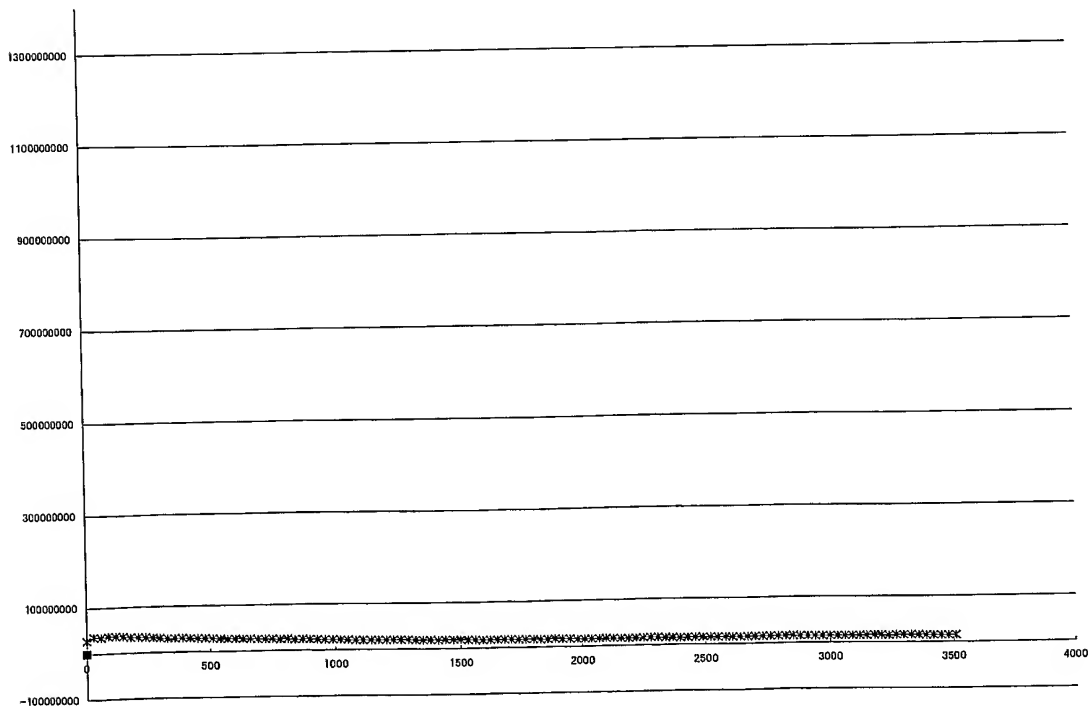
【図 39-31】

NFkB



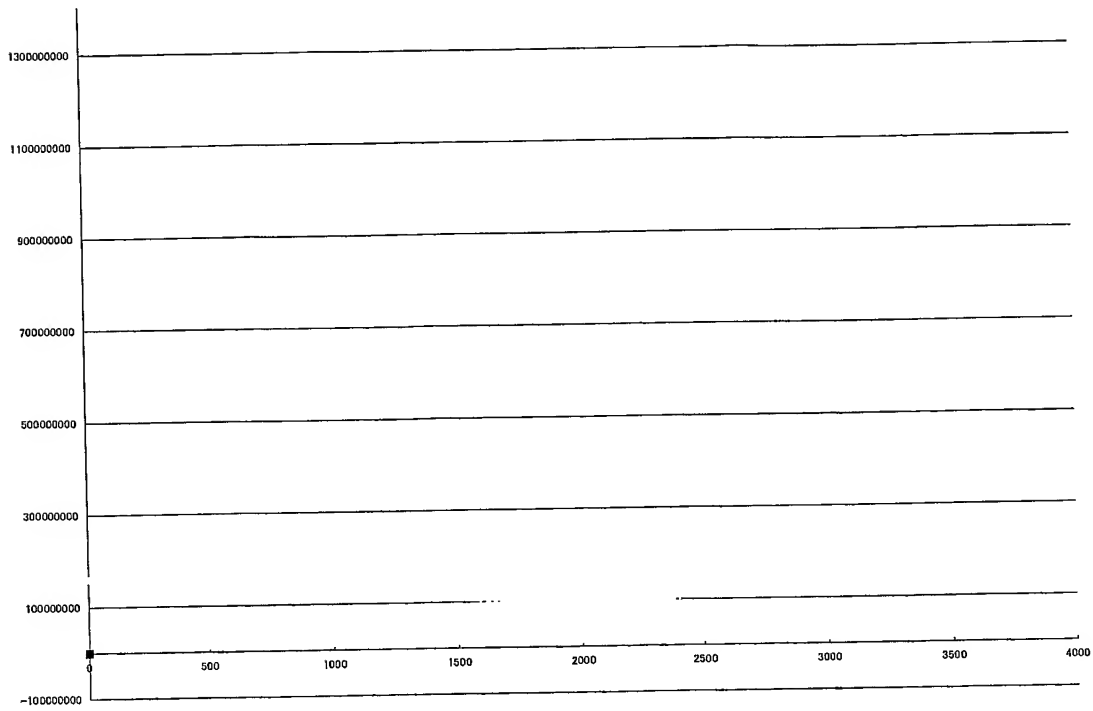
【図 39-32】

RARE



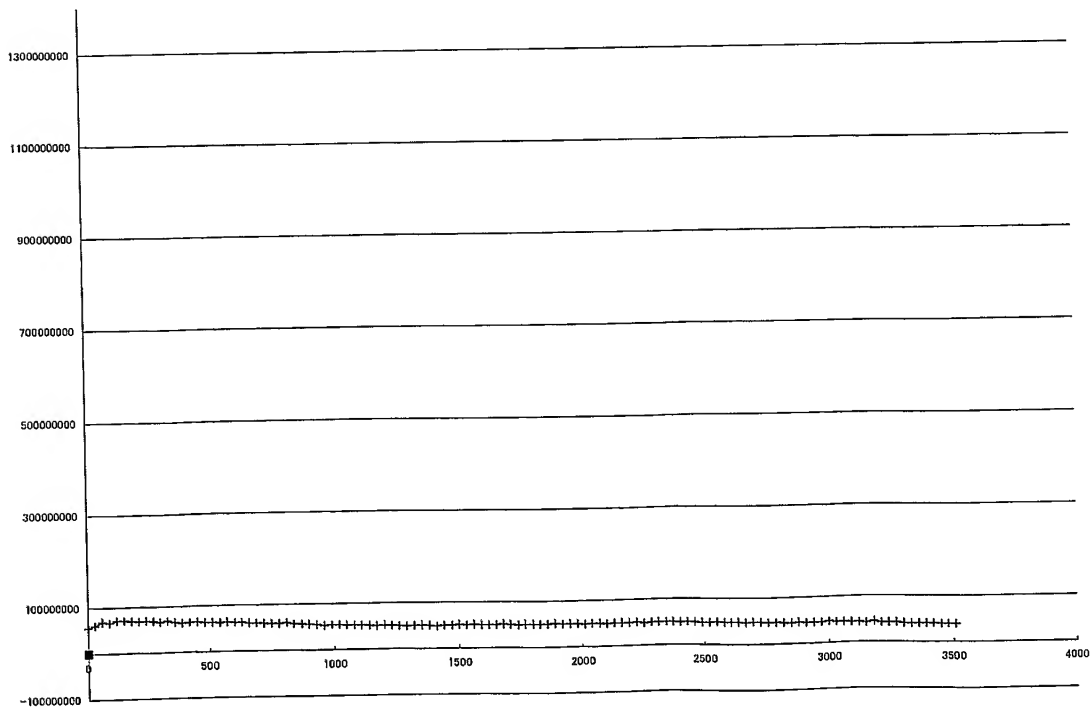
【図 39-33】

Rb



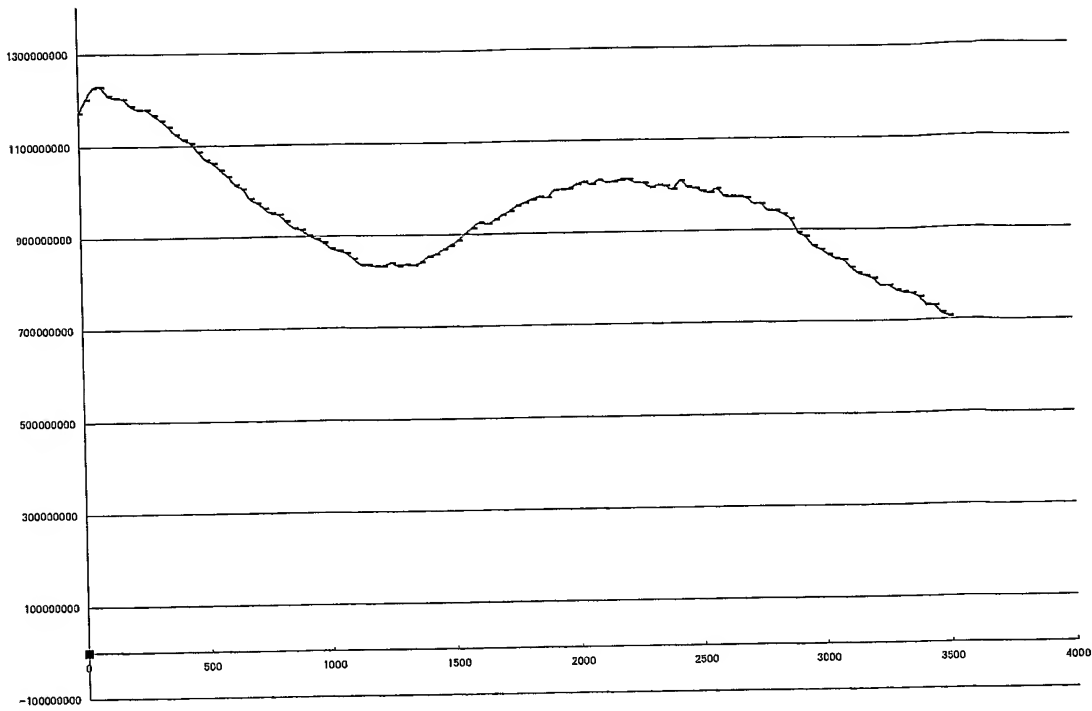
【図 39-34】

STAT3



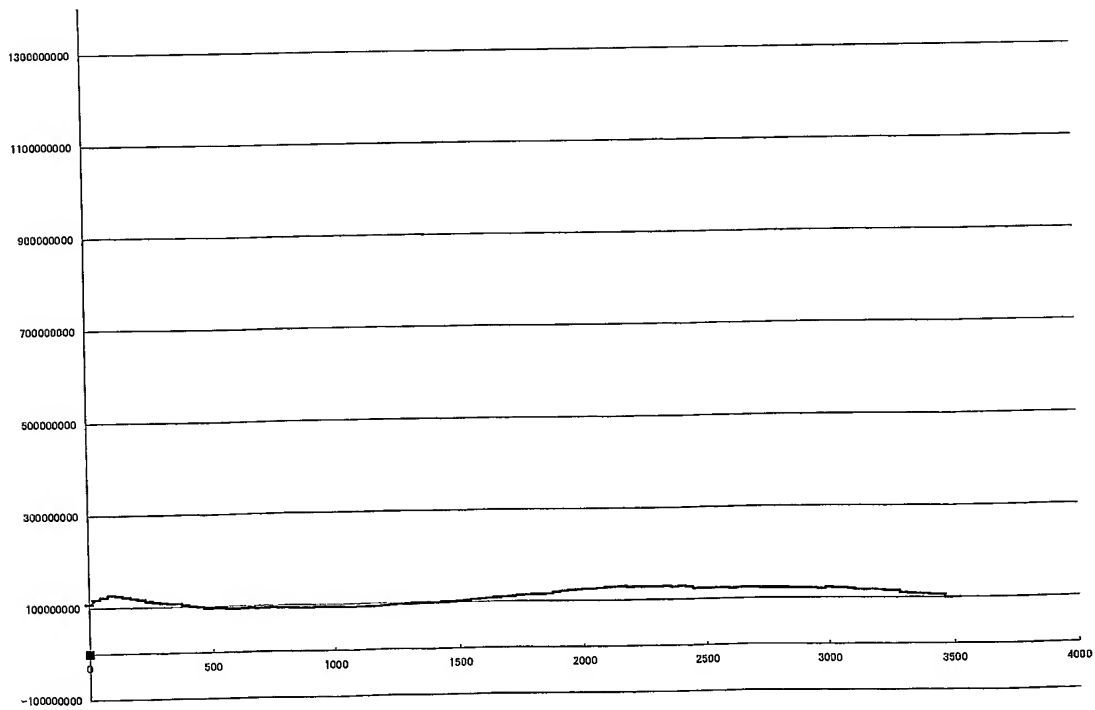
【図 39-35】

SRE



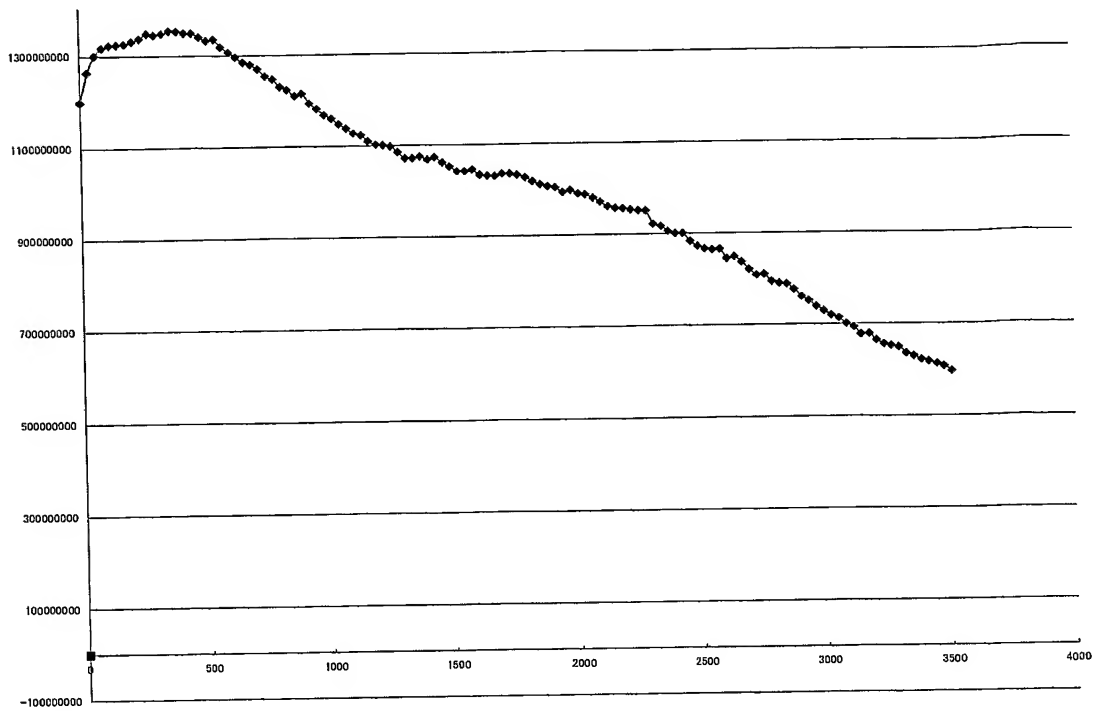
【図 39-36】

TRE



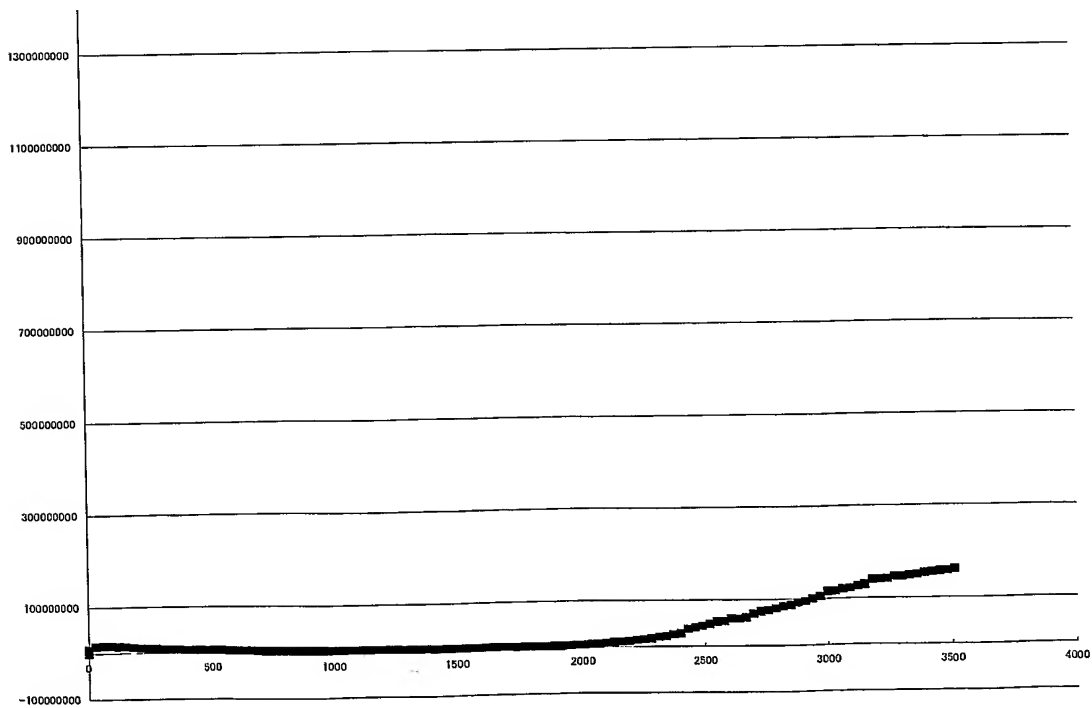
【図 39-37】

p53



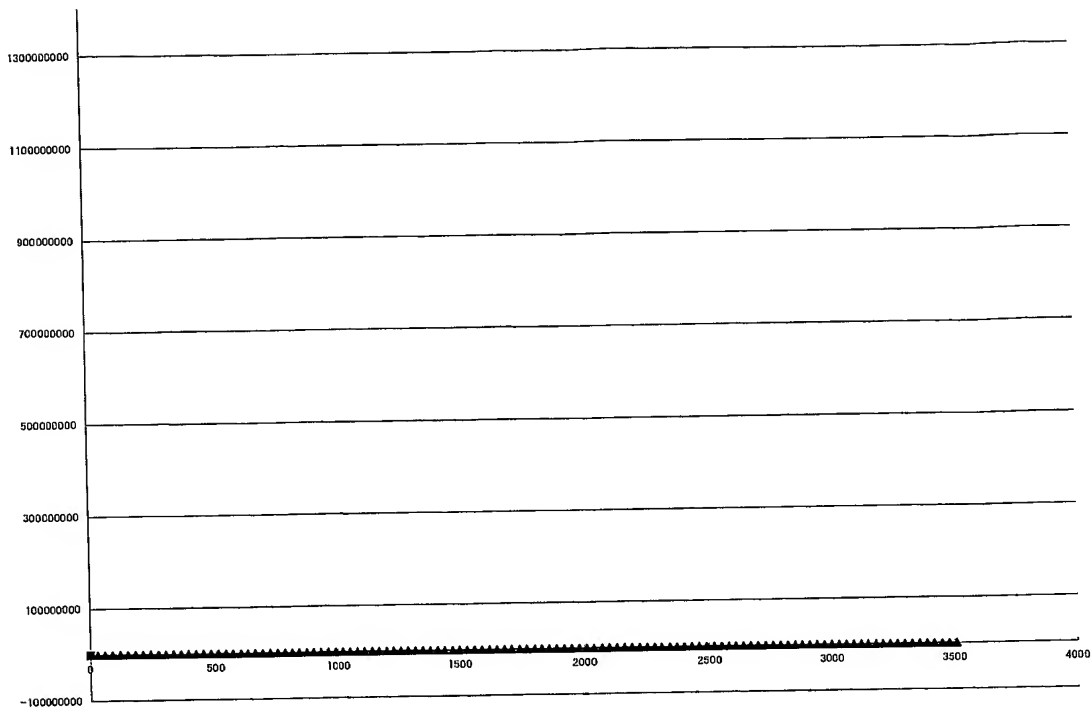
【図 39-38】

Caspase3



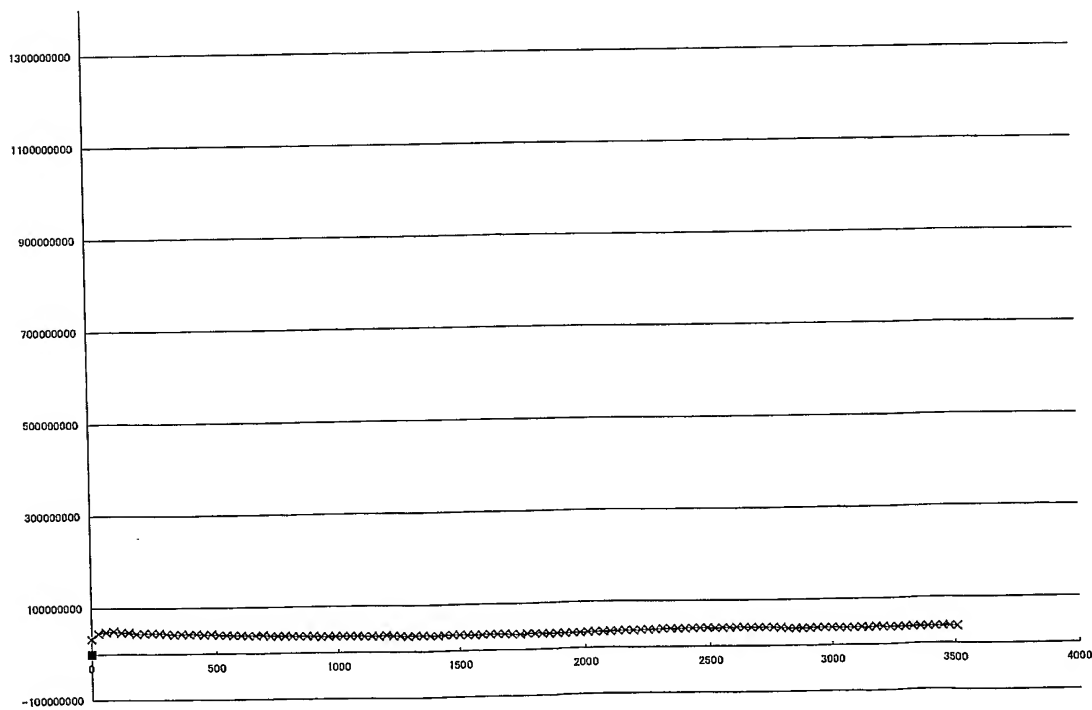
【図 39-39】

none



【図 39-40】

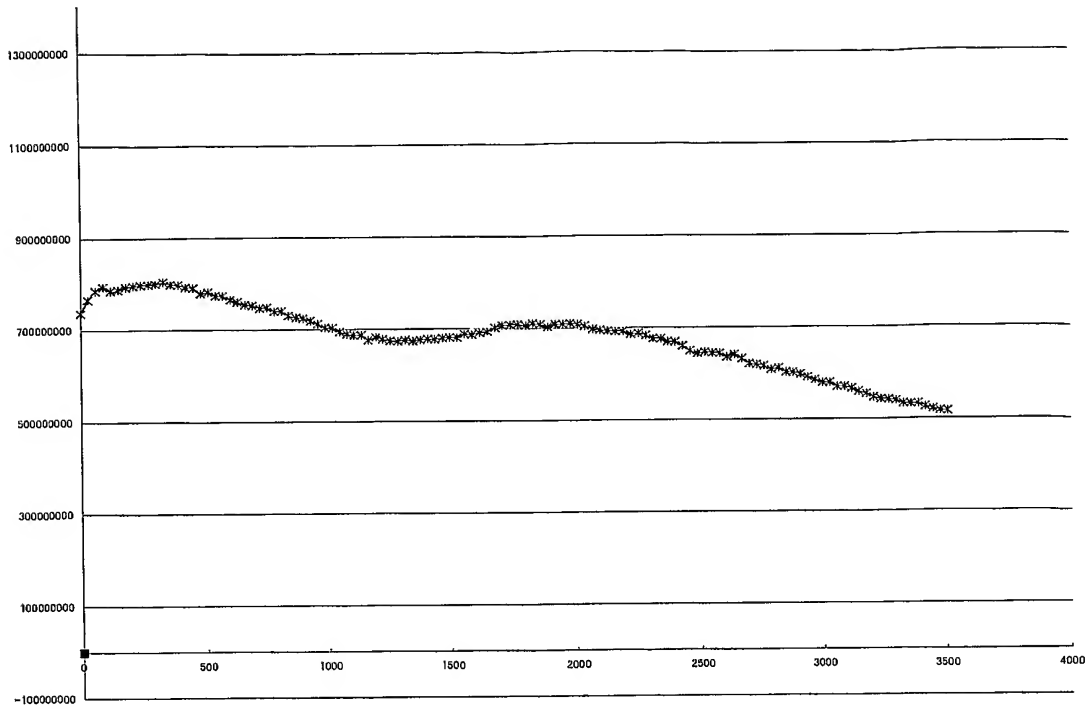
STAT3





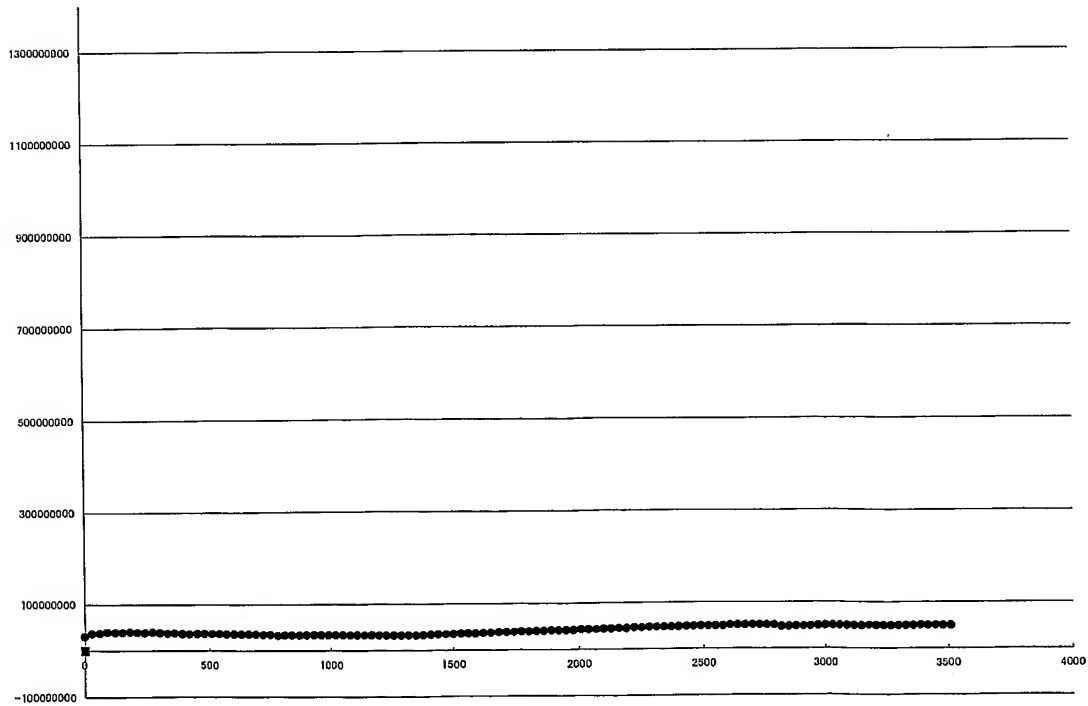
【図 39-41】

SRE



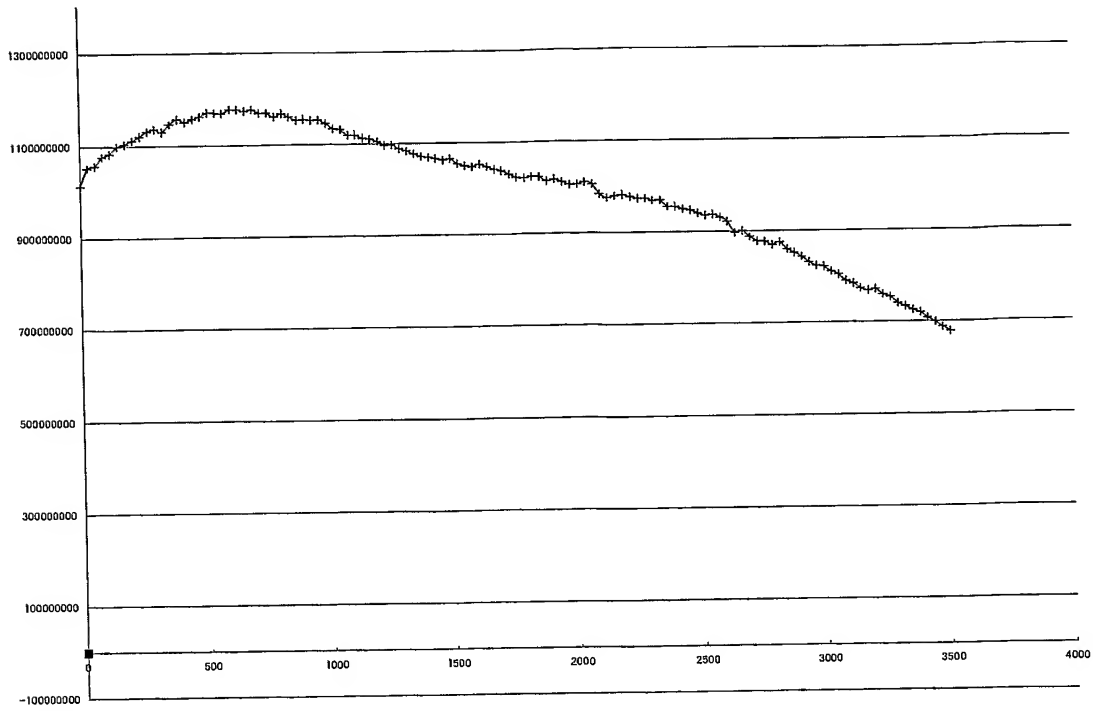
【図 39-42】

TRE



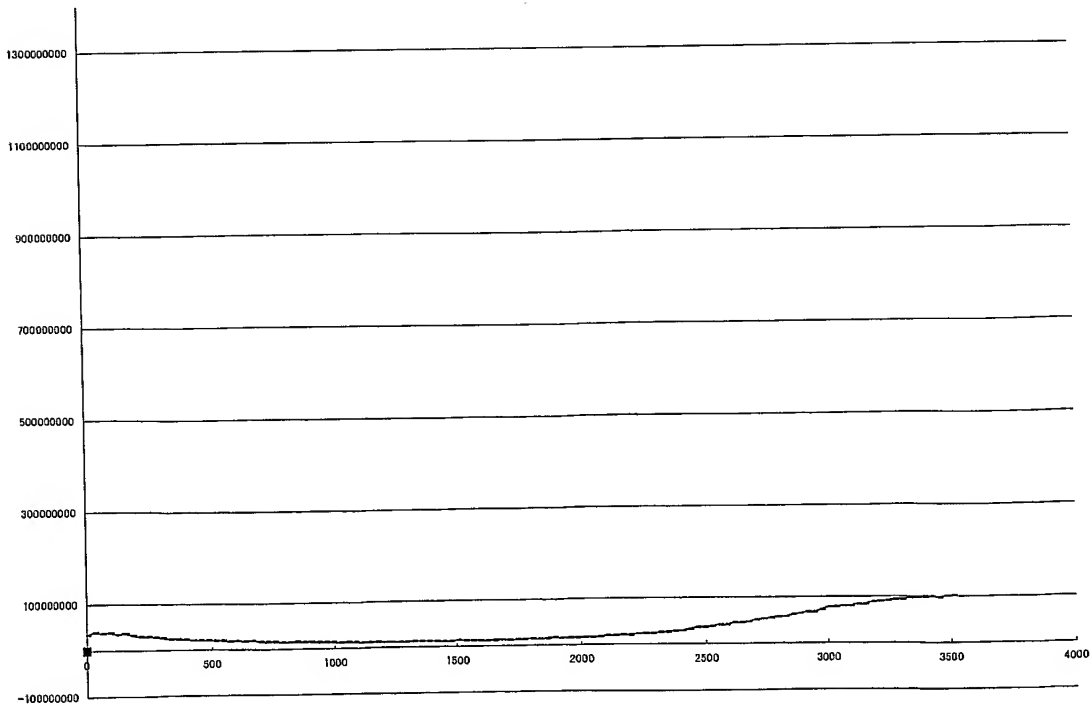
【図 39-43】

p53



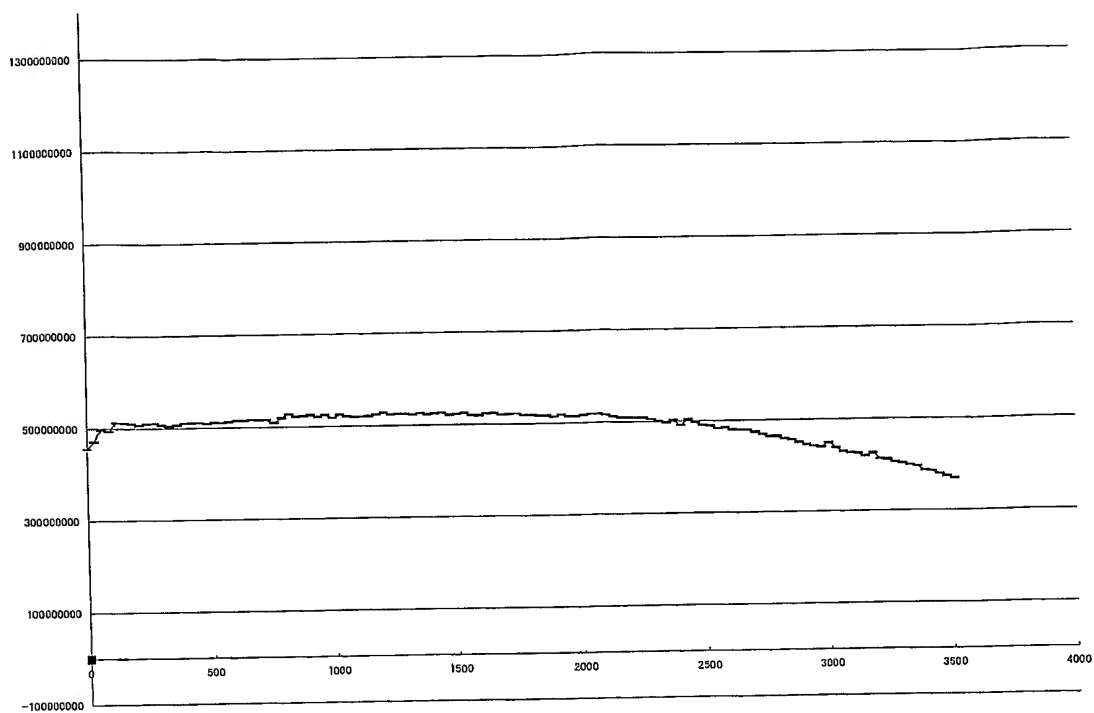
【図 39-44】

Caspase3



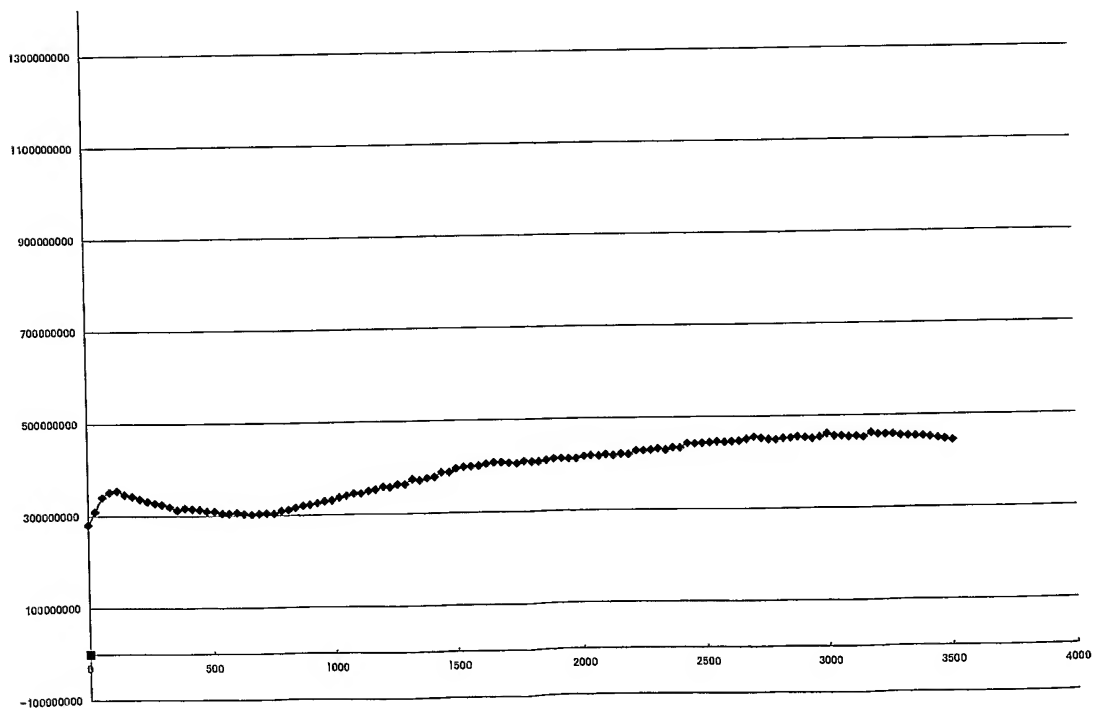
【図 39-45】

CREB-EGFP



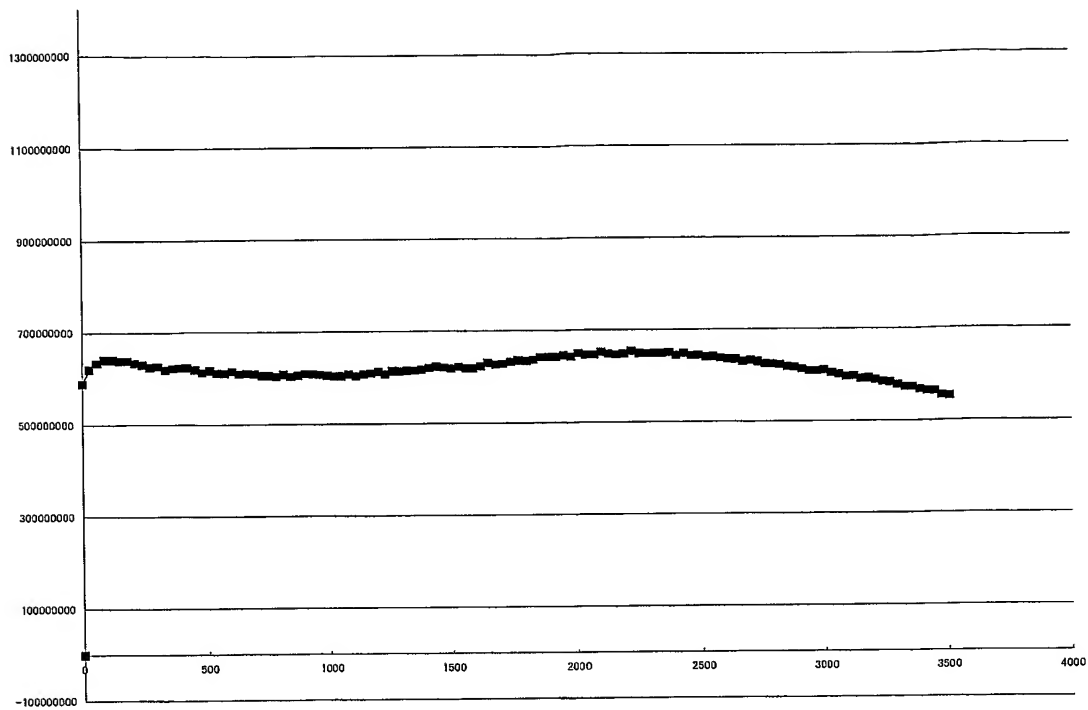
【図 39-46】

IκB-EGFP



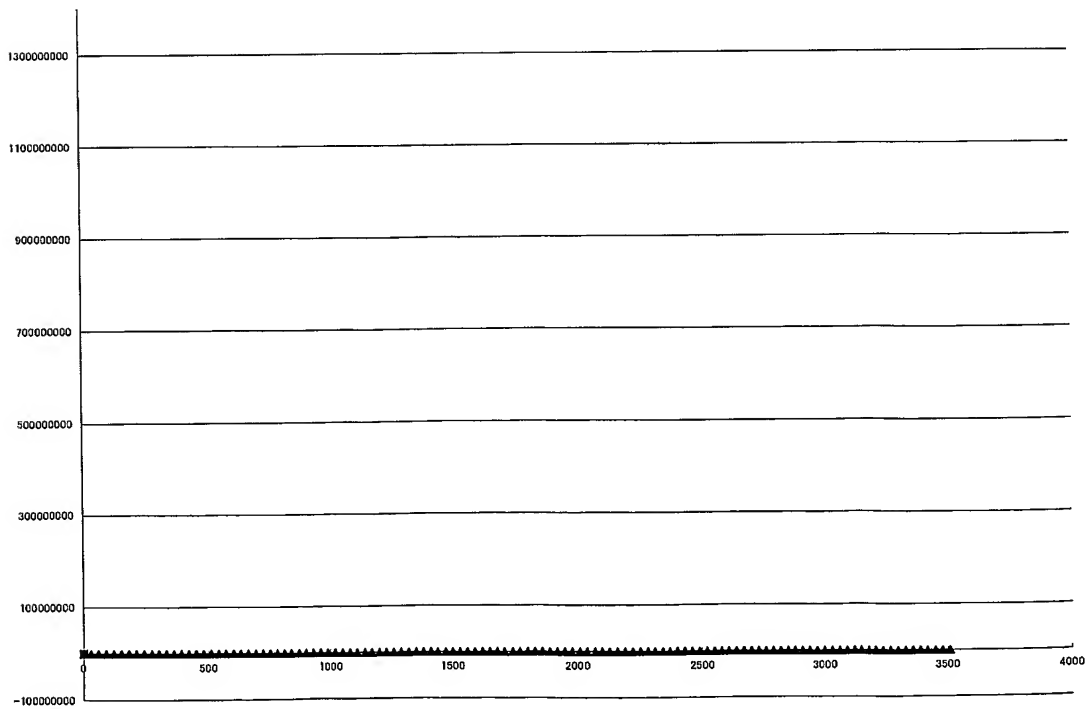
【図 39-47】

pp53-EGFP



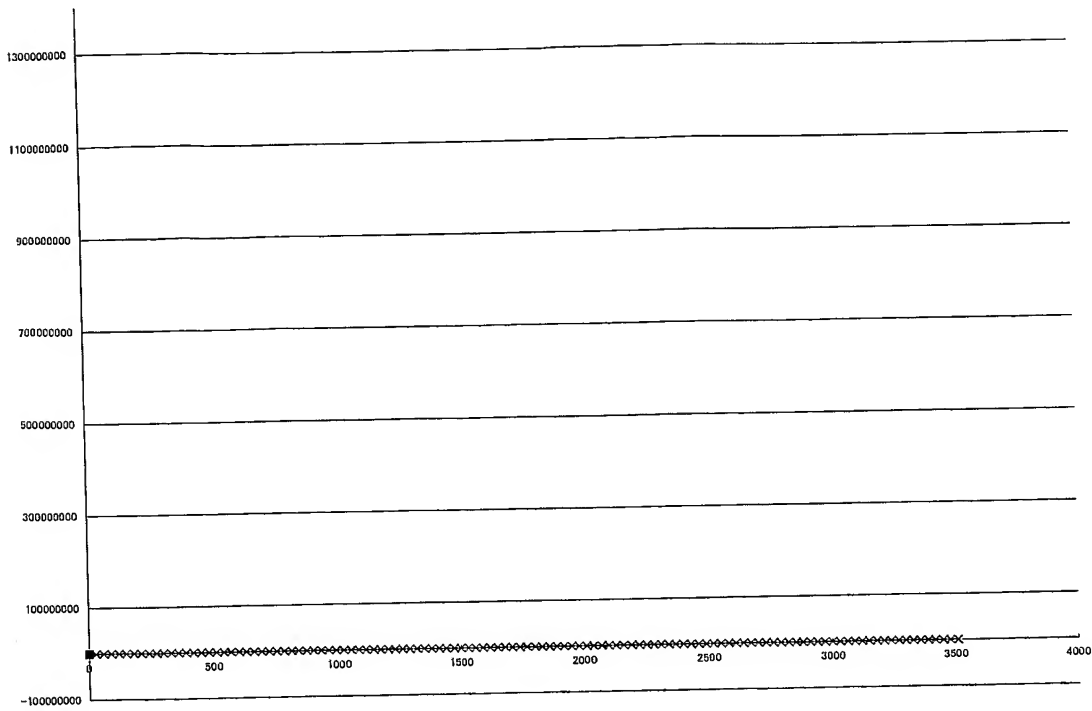
【図 39-48】

none



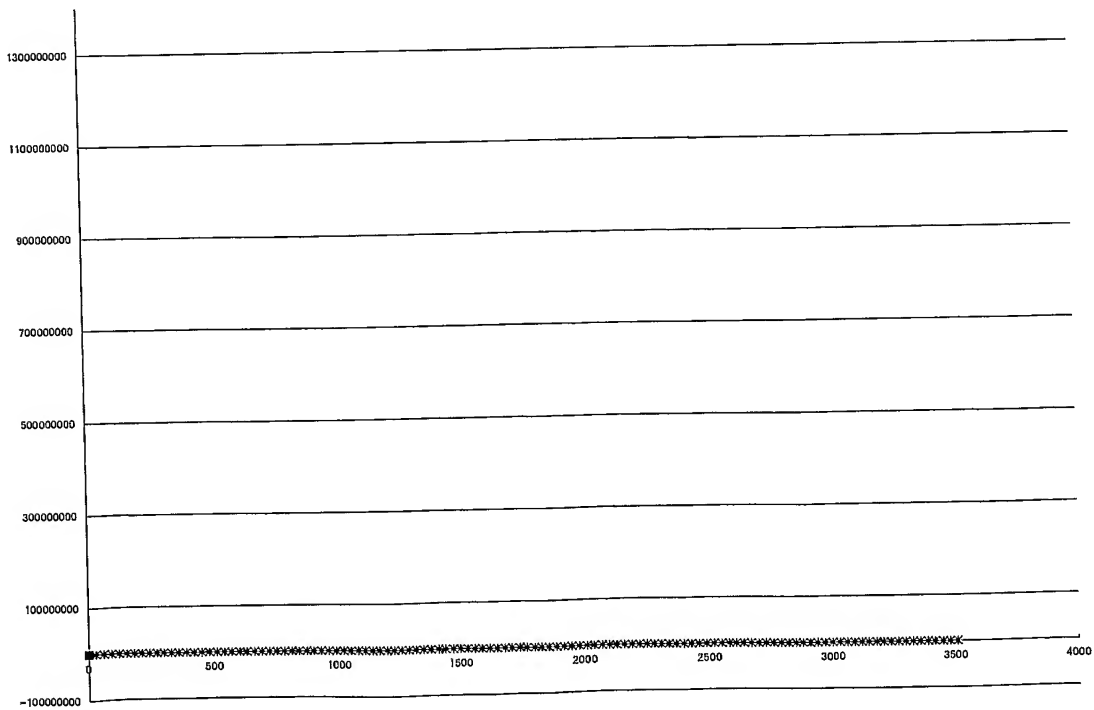
【図 39-49】

none



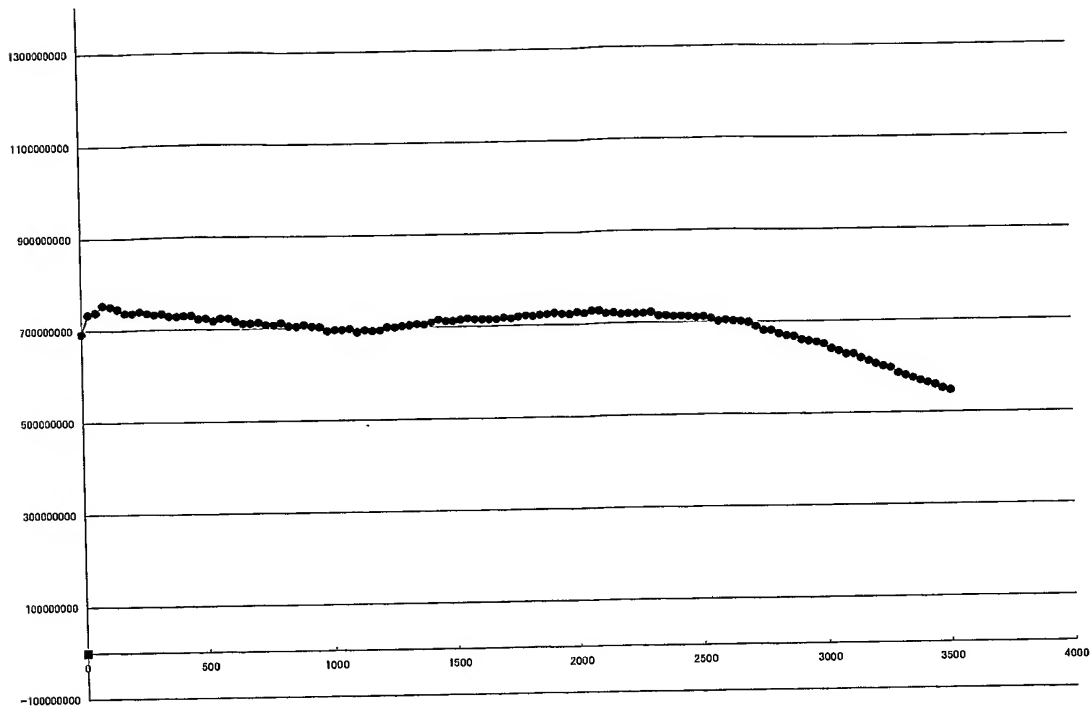
【図 39-50】

none



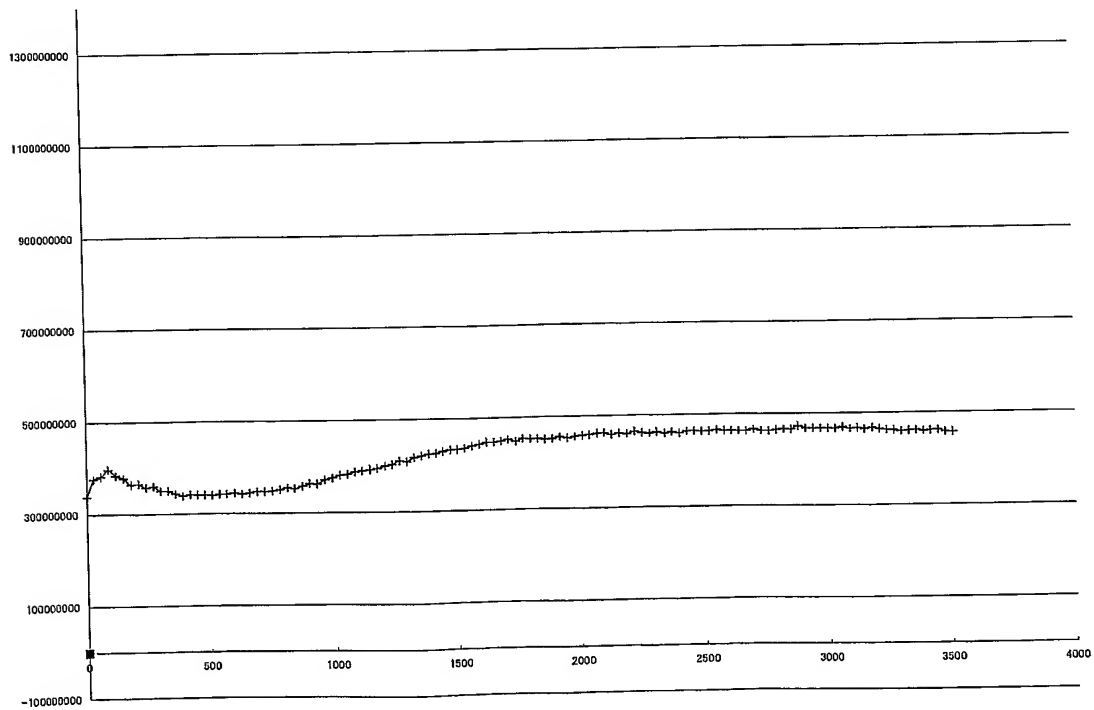
【図 39-51】

CREB-EGFP



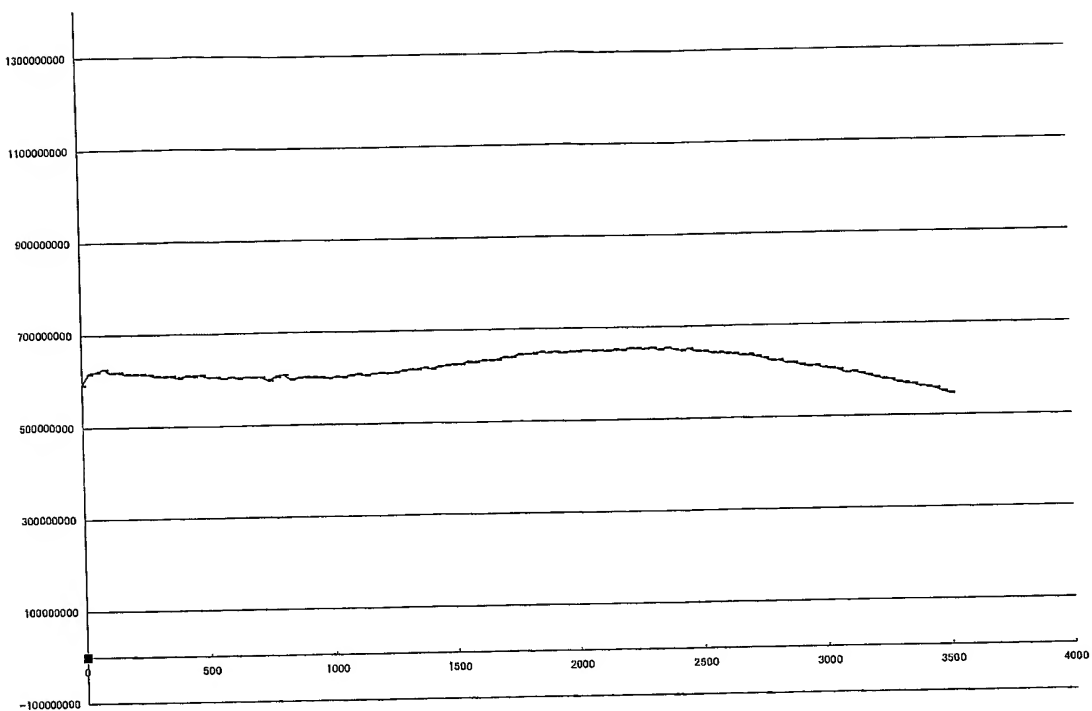
【図 39-52】

IκB-EGFP



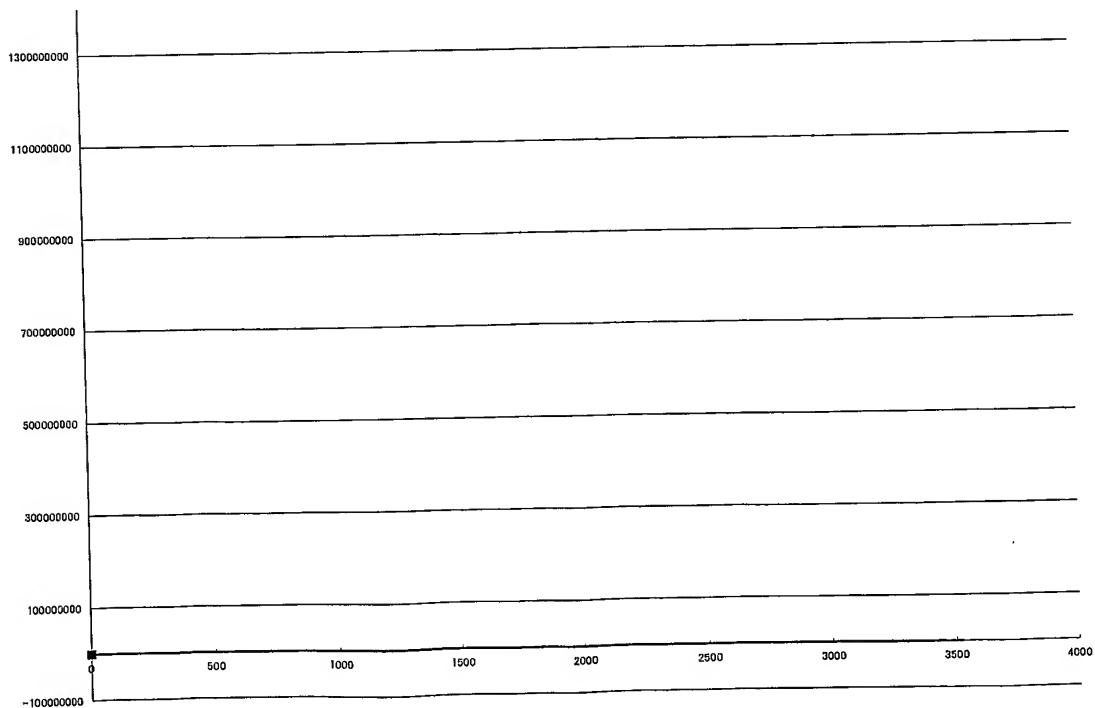
【図 39-53】

pp53-EGFP



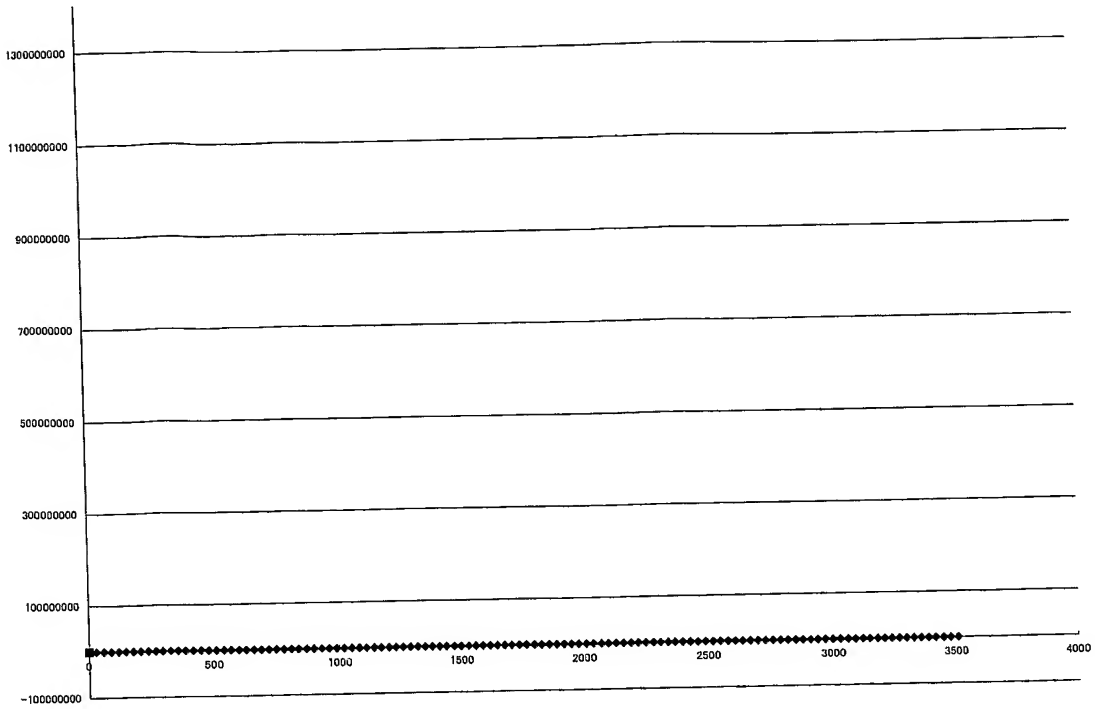
【図 39-54】

none



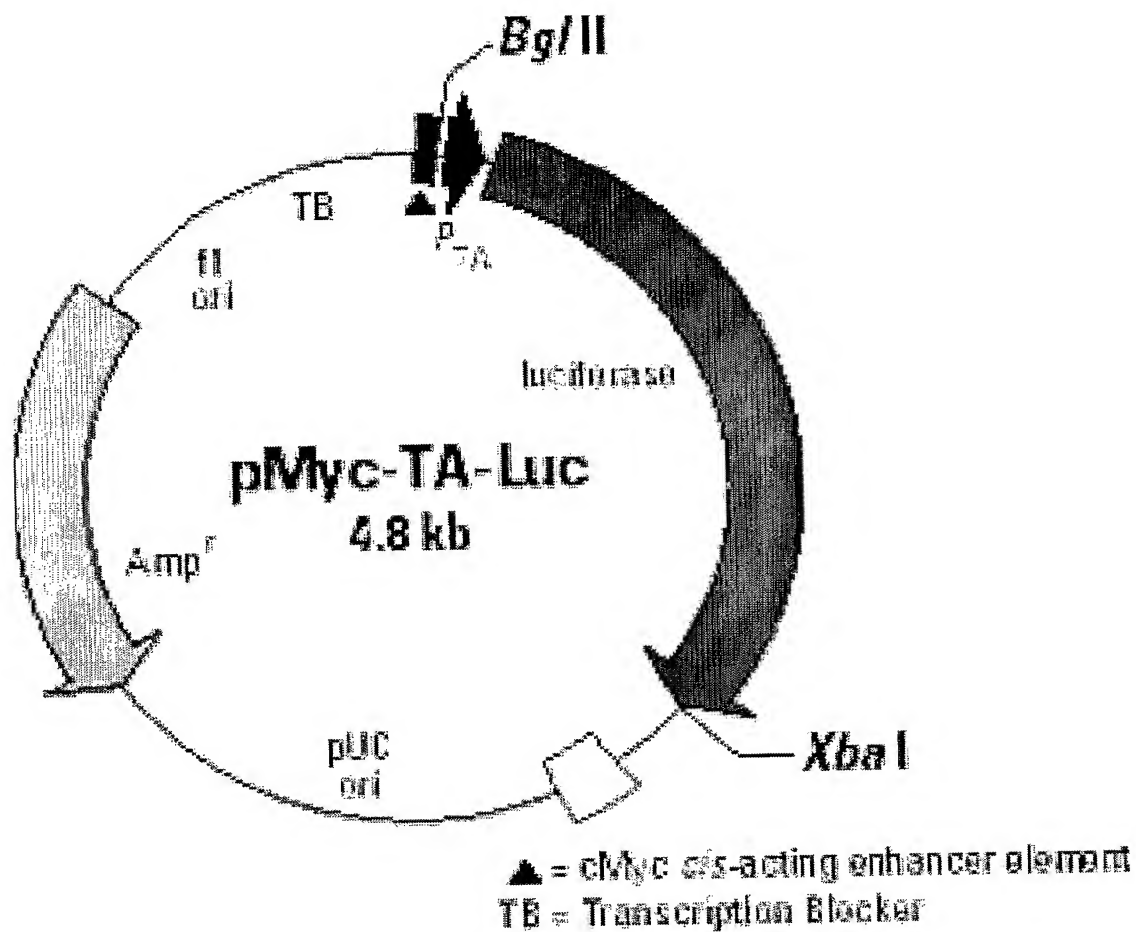
【図 39-55】

none

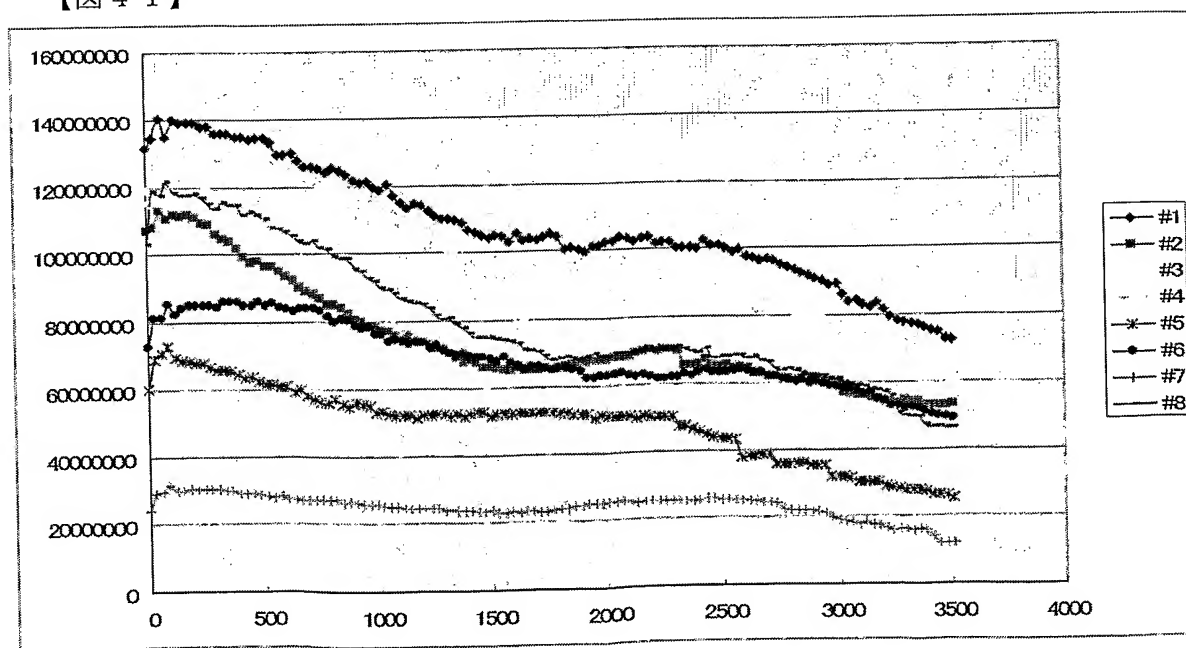




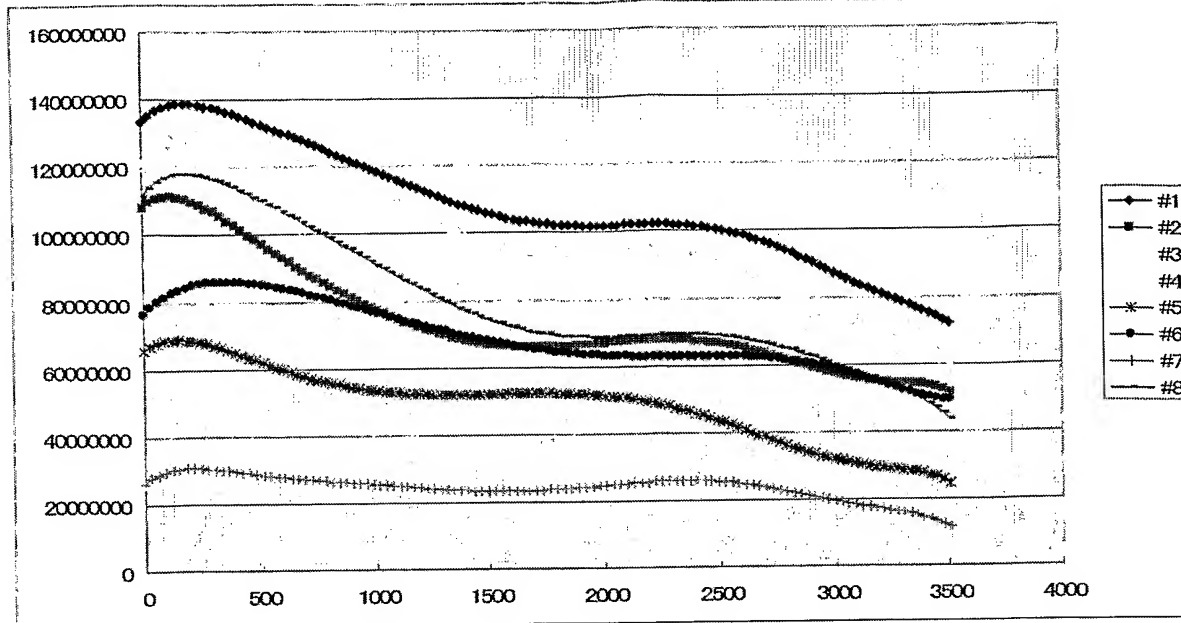
【図 40】



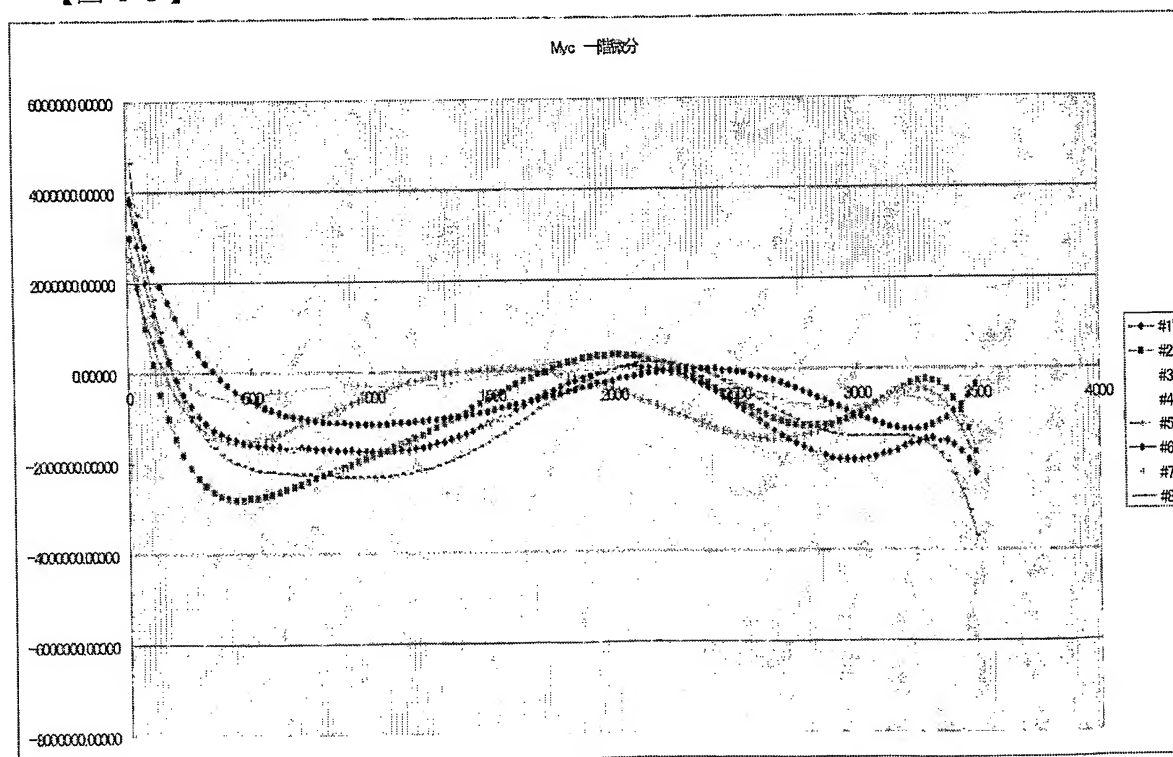
【図 41】



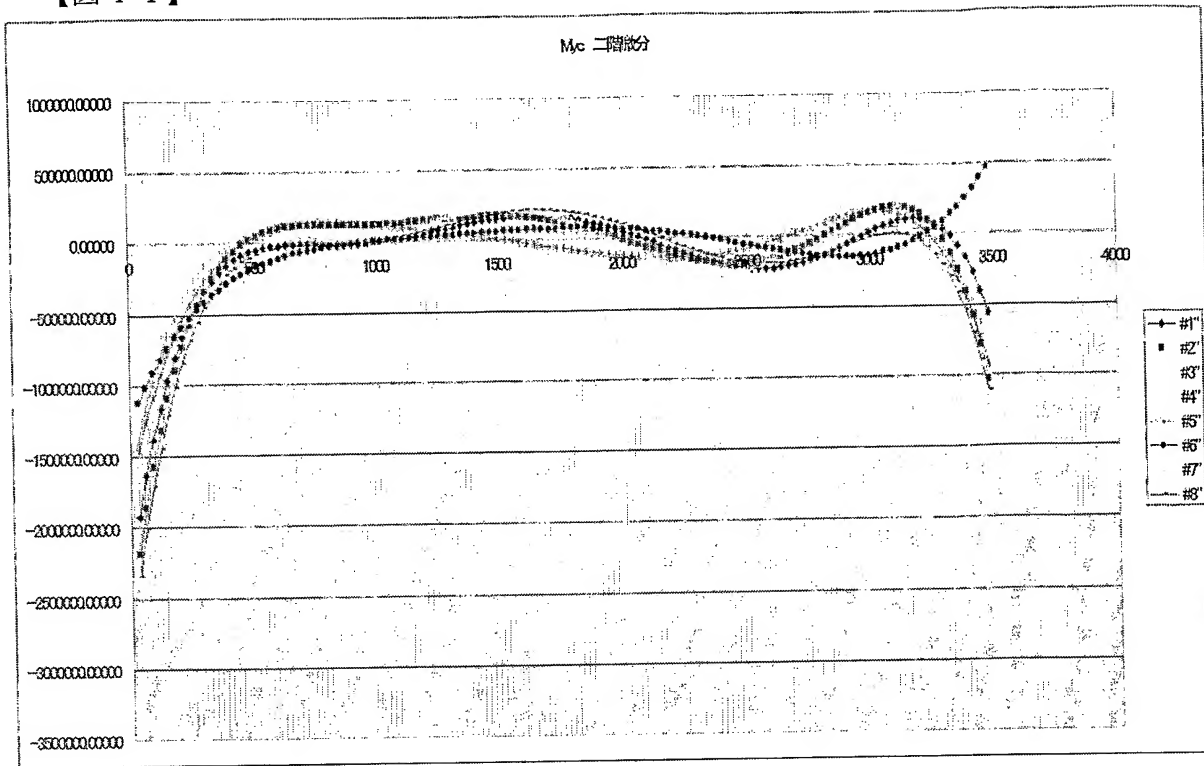
【図 4 2】



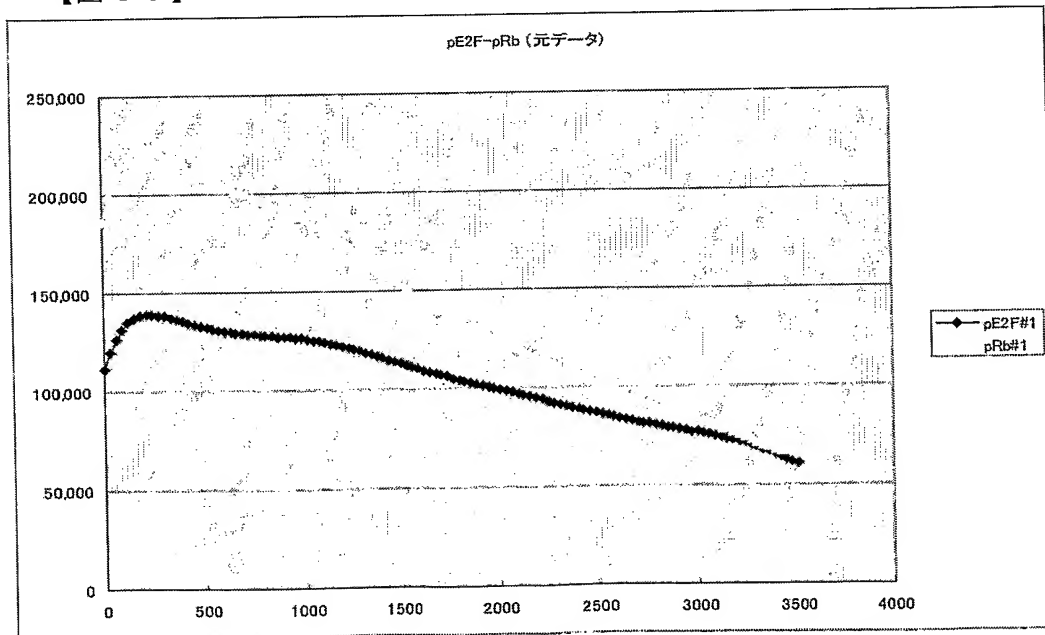
【図 4 3】



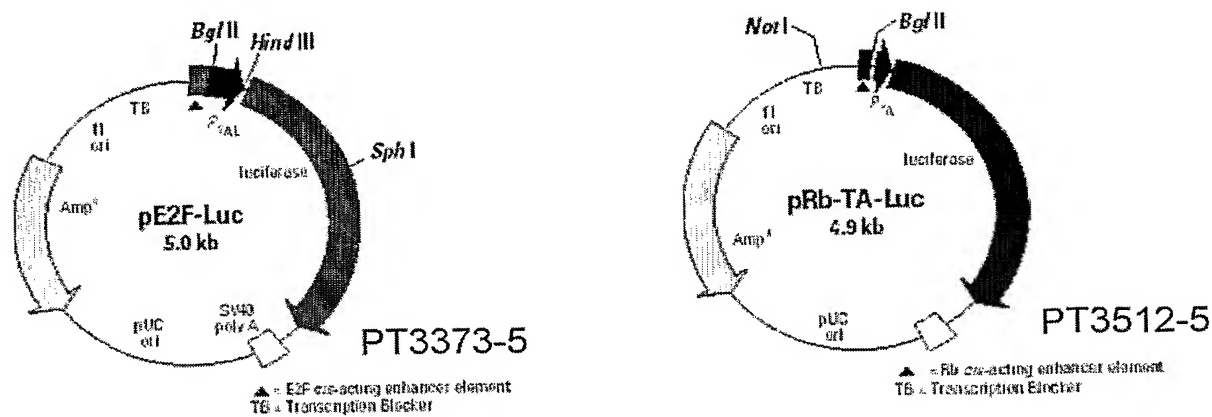
【図 4 4】



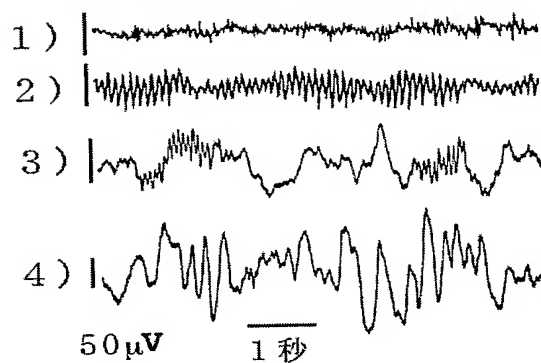
【図 4 5】



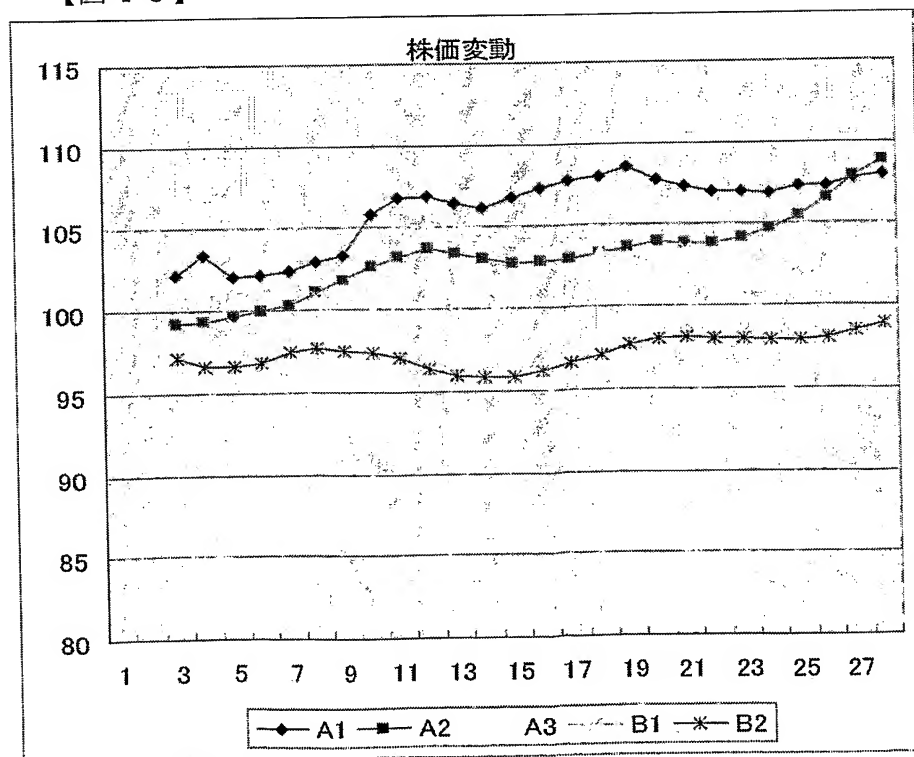
【図 4 6】



【図 4 7】



【図 4 8】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】

系の状態を特定の指標を用いて効率よく意味のある分析をするためのツールを提供すること。

【解決手段】

ある系由来の指標の時系列データについて、ある特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出し、これを用いて系の状態を記述するイベントディスクリプタを生成することによって、解決される。従って、本発明は、少なくとも1つの系に関するイベントディスクリプタを生成する方法であって：(A) 少なくとも1つの系由来の少なくとも1つの指標の時系列データを得る工程と、(B) 該指標に関し、少なくとも1つの特徴的挙動を提供する工程と、(C) 該時系列データにおいて、該特徴的挙動を有する部分をイベントタイミングとして抽出して、該イベントタイミングにより記述されるイベントディスクリプタを生成する工程と、を包含する方法を提供する。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 4 - 0 2 4 9 2 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 3 0 1 0 2 1 5 3 3 ]

1. 変更年月日

2 0 0 1 年 4 月 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区霞が関 1 - 3 - 1

氏 名

独立行政法人産業技術総合研究所